

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A RECURRENCIA
LOCAL EN CÁNCER DE VULVA**

Autora

Dra. Sara Iacoponi

Directores

D. Javier De Santiago García

D. Ignacio Zapardiel Gutiérrez



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina y Cirugía

Madrid, 2013

Don Javier De Santiago García, Doctor en Obstetricia y Ginecología, y profesor asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Doña Sara Iacoponi, con el título:

“ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA LOCAL EN CÁNCER DE VULVA”

CERTIFICA QUE:

El trabajo presentado por Doña Sara Iacoponi realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, firmo el presente documento en Madrid a 15 de mayo de 2013.

Dr. D. Javier De Santiago García.

Don Ignacio Zapardiel Gutiérrez, Doctor en Obstetricia y Ginecología, y profesor asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Doña Sara Iacoponi, con el título:

“ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA LOCAL EN CÁNCER DE VULVA”

CERTIFICA QUE:

El trabajo presentado por Doña Sara Iacoponi realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, firmo el presente documento en Madrid a 15 de mayo de 2013.

Dr. D. Ignacio Zapardiel Gutiérrez.

Lo importante es no dejar de hacerse preguntas.

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer la ayuda prestada a mis directores de Tesis, los **Dres. Ignacio Zapardiel y Javier De Santiago**, quienes me han orientado, animado y corregido en todo momento.

Gracias Nacho, sin ti esto no habría sido posible, gracias por tu exquisito trato, tus correcciones, por tus infinitos email a cualquier hora del día, por tu disponibilidad y sobre todo por transmitirme tu entusiasmo y tu amor por la oncología.

Gracias Javier, por el tiempo invertido, por tu paciencia, por la total confianza que has depositado en mí a lo largo de toda mi residencia. Ha sido un honor para mí poder trabajar a tu lado y recibir tu experiencia y consejo.

A mis compañeros del Hospital La Paz, los doctores **Marcos Cuerva y Mar Gil**, que me han soportado durante estos años que hemos compartido, demostrándose en todo momento verdaderos amigos.

A las **Dras. Alicia Hernández y Mariló Diestro** de la unidad de Ginecología Oncológica quiero dedicarle también mi gratitud por su apoyo y amistad.

Finalmente quiero agradecer a **mi familia** y a **Juan** por la paciencia y la comprensión que han tenido conmigo, sobre todo a **mi madre** que me ha apoyado a lo largo de toda mi vida y animado a luchar por mis sueños.

ABREVIATURAS

- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CIN: neoplasia cervical intraepitelial
- 5 FU: 5 fluoracilo
- EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- GC: ganglio centinela
- Gy: Gray
- GOG: Gynecologic Oncology Group
- HPV: virus del papiloma humano
- mm: milímetros
- OMS: organización mundial de la salud
- PAAF: punción aspiración
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- QT: Quimioterapia
- RM: Resonancia magnética
- RT: Radioterapia
- RX: Radiografía (Rajos-X)
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- SG: Supervivencia global
- TC: Tomografía computarizada
- T, N, M: tamaño tumoral, ganglios, metástasis
- VIN: neoplasia vulvar intraepitelial

ÍNDICE

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Epidemiología.....	12
1.1.1 Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)	15
1.2 Diagnóstico	17
1.2.1 Clínica.....	17
1.2.2 Localización	18
1.2.3 Biopsia e histología.....	18
1.2.4 Estudio de extensión.....	22
1.2.5 Estadificación.....	24
1.3 Tratamiento Quirúrgico.....	30
1.3.1 Incisión “en alas de mariposa”	30
1.3.2 Triple incisión.....	31
1.3.3 Escisión local radical.....	33
1.3.4 Abandono de la linfadenectomía pélvica.....	34
1.3.5 Linfadenectomía inguinofemoral unilateral.....	35
1.3.6 Tratamiento estándar.....	36
1.3.7 Complicaciones de la cirugía	39
1.3.8 Ganglio centinela	42
1.3.9 Reconstrucción plástica	46
1.4 Tratamiento Radioterápico	50
1.4.1 Radioterapia adyuvante	51
1.4.2 Radioterapia primaria.....	51
1.5 Tratamiento cáncer vulva avanzado	52
1.6. Nuevos Tratamientos	55
1.7 Seguimiento	56
1.8 Tratamiento recidiva.....	57
1.9 Factores implicados en la recurrencia	61
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	64
2.1 Hipótesis	64
2.2 Objetivos	64
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	66

4. RESULTADOS	72
4.1 Estadística descriptiva.....	73
4.2 Estadística analítica	82
5. DISCUSIÓN.....	102
5.1 Características de las pacientes.....	104
5.2 Características de las lesiones	105
5.2.1 Tamaño tumoral:.....	109
5.2.2 Invasión estromal.....	109
5.2.3 Márgenes libres	110
6. CONCLUSIONES	112
7. BIBLIOGRAFÍA.....	114
8. ANEXOS.....	125
8.1 ANEXO I	126
8.2 ANEXO II	129

1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El cáncer de vulva representa el 5 % de los cánceres ginecológicos y el 1% de todos los cánceres en la mujer, con una incidencia del 1-2/100.000 mujeres (Hacker NF et al., 2005).

Clásicamente afecta a mujeres de edad avanzada, con una media de 65-70 años (Beller U et al., 2006), aunque en los últimos años se ha asistido a un aumento alarmante de la incidencia en mujeres con menos de 50 años (Joura EA et al., 2002). Desde el 1985 al 1997 la incidencia en mujeres jóvenes ha pasado de un 5 a un 16 %, dando un aspecto bimodal a la curva de incidencia del cáncer de vulva, con un pico a los 70-80 años y uno menor en mujeres con menos de 50 años (Joura EA et al., 2002). Se ha observado un aumento de la incidencia de un 2,4% al año desde el 1992 al 1998, a cargo sobretudo de mujeres con menos de 65 años (Howe HL et al., 2001). En España se calcula un promedio de 500 muertes anuales por esta patología.

El 90 % de los cánceres de vulva son carcinomas escamosos y el restante 10 % comprende una amplia variedad de neoplasias desde melanomas, adenocarcinoma de la glándula de Bartholino hasta la enfermedad de Paget (Tabla I), (Finan MA et al., 2003).

Tabla I. Clasificación histológica de los tumores epiteliales de la vulva (OMS 2003)

Tumores escamosos, tumores relacionados y precursores	Carcinoma de células escamosas sin otra especificación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Queratinizante, diferenciado ▪ No queratinizante ▪ Basaloide ▪ Condilomatoso o Bowenoide ▪ Verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein ▪ Queratoacantoma-like ▪ Variante con células gigantes ▪ Otros
	Carcinoma basocelular	
	Neoplasia escamosa intraepitelial	
	Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN3)/ Carcinoma in situ de células escamosas	
	Lesiones escamosas benignas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Condiloma acuminado ▪ Papiloma vestibular ▪ Pólipo fibroepitelial ▪ Queratosis seborreica y queratosis folicular invertida ▪ Queratoacantoma
Tumores glandulares	Enfermedad de Paget	
	Tumores de la glándula de Bartholino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenocarcinoma ▪ Carcinoma de células escamosas ▪ Carcinoma adenoide quístico ▪ Carcinoma adenoescamosos ▪ Carcinoma de células transicionales ▪ Carcinoma de células pequeñas ▪ Adenoma ▪ Adenomioma ▪ Otros
	Tumores procedentes de glándulas anogenitales similares a las mamarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenocarcinoma de tipo mamario ▪ Hidroadenoma papilar ▪ Otros
	Adenocarcinoma de glándula de Skene	
	Adenocarcinoma de otro tipo	
	Adenoma de las glándulas vestibulares menores	
	Tumor mixto de la vulva	
Tumores dependientes de anejos cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.Tumor maligno de las glándulas sudorípara ▪ 2.Carcinoma sebáceo ▪ 3.Siringoma ▪ 4.Hidroadenoma nodular ▪ 5.Tricoepitelioma ▪ 6.Triquilemoma ▪ 7.Otros 	

Entre los tumores escamosos se pueden objetivar dos entidades distintas con características diferentes en cuanto a forma de presentación y posible etiología, los escamosos de tipo condilomatoso y basaloide y los escamosos queratinizantes.

Los subtipos condilomatoso y basaloide comparten factores de riesgo con el cáncer de cérvix (ej: elevado número de parejas sexuales, edad precoz de la primera relación sexual, condilomas genitales, tabaco), donde el principal factor etiológico es la infección por el virus del papiloma humano. La inmunosupresión, la infección por HPV y la edad avanzada son los factores de riesgo más importantes identificados por el cáncer de vulva (Sillman F et al., 1984).

En las pacientes inmunodeprimidas hay un aumento de la incidencia de neoplasias cervicales y vulvares, esto sugiere que la deficiencia del sistema inmune puede ser un factor en la transformación neoplásica, posiblemente por actuar de forma ineficaz en las células infectadas por el virus del HPV (Tyring S, 2003).

En cambio, estos factores de riesgo no están asociados con la forma queratinizante, que tiene factores de riesgo como la edad avanzada y otros factores etiológicos todavía desconocidos. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre las enfermedades cardiovasculares y los cánceres ginecológicos, un 40 % de las pacientes con cáncer de vulva tiene algún grado de hipertensión. Otras enfermedades vasculares crónicas o del metabolismo, incluyendo diabetes y obesidad son comunes en pacientes con cáncer de vulva (Edwards CL et al., 1996). En dos estudios casos-controles publicados por Mabuchi (Mabuchi K et al., 1985) y Brinton (Brinton LA et al., 1990) no se observa un aumento de la incidencia de la enfermedad cardiovascular en estas pacientes, pero se identifica como factor de riesgo el tabaco en pacientes jóvenes, sobretodo asociado a historia de condilomas genitales. En estos estudios la nuliparidad, la menopausia precoz y el uso de anticonceptivos orales no se han visto relacionados con un aumento de la enfermedad, únicamente la presencia de una neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) y de distrofia vulvar (Ansink AC et al., 1993).

Además múltiples estudios han observado la asociación entre el virus del herpes simple y la neoplasia vulvar intraepitelial y su posible papel junto con el HPV en la patogénesis del VIN (Kaufman RH et al., 1995). El subtipo escamoso bien

diferenciado afecta generalmente a mujeres de edad avanzada (séptima década) y su incidencia es estable. No se ha relacionado con infección por HPV y se asocia a distrofia vulvar, hiperplasia de células escamosas y a liquen escleroso (Fuh K et al., 2012). Los subtipos condilomatoso y basaloide son más frecuentes en mujeres jóvenes (menor de 55 años), están asociados a infección por HPV, en particular el tipo 16 y a VIN, su incidencia es en aumento y con frecuencia hay afectación vaginal y cervical.

1.1.1 Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)

VIN es la lesión precursora del cáncer escamoso de vulva y se caracteriza por una pérdida de maduración de las células epiteliales, asociada a hiperchromasia, pleomorfismo nuclear, mitosis anormales y amontonamiento celular. Pueden estar presentes células disqueratósicas, hiperqueratosis, paraqueratosis e incontinencia pigmentaria (M. Puig-Tintoré, 2011). En 1986 se clasificó la VIN en tres estadios, VIN 1 (displasia leve), VIN 2 (displasia moderada), VIN 3 (displasia severa) (**Figura1**) según el grosor del epitelio afectado por mimetismo con la clasificación equivalente de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), (Lai KM et al.,2010).



Figura 1. VIN 3 asociado a liquen escleroso a nivel del clítoris

El reconocimiento de la etiología viral de la VIN y el hecho de que en su historia natural la progresión a cáncer fuese similar para los tres grados de VIN justificó la nueva clasificación de la International Society for the study of Vulvovaginal disease en 2004. La nueva clasificación divide la VIN en dos grupos, VIN común asociada a HPV con patrón condilomatoso y basaloide y VIN diferenciado, no asociado a HPV que se relaciona con la hiperplasia de células escamosas o a liquen escleroso (Sideri M et al., 2005).

El término VIN se aplica actualmente solo para lesiones de alto grado (antes VIN 2 y VIN 3). En la nueva terminología se ha suprimido el termino VIN 1 dado que generalmente representa cambios reactivos a consecuencia de la infección por HPV, que se deben describir como atipia (Bergeron C et al., 2008; Puig-Tintoré, 2011).

Parece que en el VIN la integración del HPV 16 en el genoma de la célula neoplásica pudiera dotarla de un potencial invasivo importante. Un amplio metanálisis que incluye 3322 pacientes halla un potencial de progresión, tras 33 meses de seguimiento, del 9% en mujeres con VIN no tratado y del 3,3% en el tratado. En el VIN diferenciado el comportamiento es más agresivo que el tipo común, con una fase intraepitelial mucho más corta y un riesgo de progresión de hasta el 32,8% (Van Seters M et al., 2005). Se ha observado que el VIN en asociación con cáncer de vulva se puede considerar un factor pronóstico de recurrencia independiente, Rouzier analiza 108 pacientes con cáncer de vulva, de estas el 23% tenía asociado un VIN común. El autor observó como el VIN adyacente al tumor era un factor independiente de supervivencia (Rouzier R et al., 2011). Se ha encontrado frecuentemente una aneusomía del cromosoma 17 en los tejidos del cáncer de vulva y en las lesiones precursoras como VIN o liquen escleroso, pero no en los tejidos vulvares de pacientes sin lesión tumoral. En este estudio la ganancia de material en el cromosoma 17 de los tejidos con cáncer vulvar asociado a liquen escleroso y la pérdida de material en el cromosoma 17 de los tejidos de los cánceres vulvares asociados a HPV suporta el concepto de dos tipos diferentes de subtipos (Carlson JA et al., 2000). En un pequeño estudio de 17 casos de VIN y de 26 casos de carcinoma vulvar se observó la presencia del factor endotelial de crecimiento en el 92% de los casos de cáncer y en el 6% de los casos

de VIN, pero no se ha observado en tejido vulvar normal, esto probablemente indicaría un rol de la angiogénesis en la progresión de VIN a cáncer invasivo (Mc Lean AB et al., 2000).

Como hemos dicho anteriormente el VIN común se encuentra generalmente en las mujeres HPV positivas, jóvenes y el VIN diferenciado se encuentra en las mujeres mayores. Yang y Hart investigaron las características clínico-patológicas de 12 casos de VIN diferenciado. La hiperplasia escamosa estuvo presente en la epidermis adyacente a la lesión en 10 pacientes y el liquen escleroso se presentó en cuatro pacientes. Cuatro pacientes desarrollaron posteriormente cáncer vulvar invasivo. Diez de las 12 pacientes presentaban p53 positiva. En sólo un VIN diferenciado, una lesión que fue p53 negativa, ha sido identificado el HPV. Los resultados sugieren que el VIN diferenciado tiene una fuerte asociación con el carcinoma escamoso vulvar HPV negativo y la alteración del gen p53 parece estar involucrada en el desarrollo de VIN diferenciado (Yang B et al., 2000).

1.2 Diagnóstico

1.2.1 Clínica

El 50% de las pacientes con una lesión precoz son asintomáticas, el síntoma más común es el prurito, presente en 80% de los casos de larga evolución.

Menos frecuentemente se puede observar una masa, ulceración, sangrado, disuria o dolor si la lesión esta próxima al clítoris o a la uretra.

Una combinación de factores, entre los que destaca la edad avanzada de estas mujeres, su escasa predisposición a los exámenes periódicos de salud y el bajo nivel socio-cultural justifican el retraso en el diagnóstico.

El aumento de la incidencia de cáncer de vulva en mujeres jóvenes debe llevar a un aumento de la atención sobre la patología vulvar que puedan tener estas mujeres. Muchas jóvenes con cáncer de vulva tienen una larga historia de síntomas vulvares que no se han valorado adecuadamente y han llevado a un retraso en el diagnóstico.

Una exploración cuidadosa, incluyendo la toma de biopsias y la autoexploración por parte de la mujer facilitaría la detección precoz del cáncer de vulva y de sus precursores.

1.2.2 Localización

Las lesiones vulvares se localizan en el 80% de los casos en los labios, y con mayor frecuencia en los labios mayores. El clítoris suele estar afectado en el 5-15 % de las pacientes y la región vulvoperianal o uretral en un 6 % (Oncoguía SEGO, 2010).

1.2.3 Biopsia e histología

Dado el polimorfismo de las lesiones vulvares, se debe practicar una biopsia como método más efectivo para el diagnóstico de certeza del cáncer de vulva, que es siempre anatomopatológico.

La inspección cuidadosa, a simple vista y con buena iluminación, permite identificar los diversos aspectos macroscópicos de las lesiones. El uso del colposcopio a bajo aumento, o incluso de una lupa, permite precisar detalles de las áreas anormales (vulvoscopía) para orientar el lugar de la biopsia. La aplicación de una solución de ácido acético al 5% resalta el color blanco, a menudo sólo visible tras su aplicación, en la infección subclínica por HPV asentada en áreas muco-cutáneas, conocidas como lesiones acidófilas (Puig-Tintoré M. , 2011).

A la exploración la lesión es habitualmente unifocal, desde 1 cm hasta grandes tumores que afectan estructuras vecinas. Su apariencia macroscópica varía de formas ulcerativas a exofíticas o infiltrativas; puede presentar necrosis o no y su color oscila de rojo a rosado o incluso blanquecino (**Figura 2**), (Usandizaga J.A. et al., 2002).



Figura 2. Cáncer vulvar que ocupa lado izquierdo del monte de Venus

La forma más común y fácil de reconocer es el carcinoma vulvar tipo Bowenoide, que se puede presentar macroscópicamente en varias formas, desde una lesión pigmentada hasta una lesión polipoide. La superficie de la lesión puede ser condilomatosa o lisa. Se ha relacionado con la infección por los subtipos 16, 18 y 33 del virus del papiloma humano.

La forma escamosa queratinizante o tipo simple es menos común y más difícil de diagnosticar.

Las lesiones queratinizantes son caracterizadas por regiones costrosas hiperqueratósicas y el examen histológico revela la presencia de agregados de queratinocitos con perlas corneas a nivel de la lámina propia. Generalmente estas lesiones no suelen estar asociadas a infección por HPV y suele aparecer en el contexto de una hiperplasia escamocelular o de un liquen escleroso.

Una tercera forma de cáncer de vulva escamoso es el carcinoma tipo verrucoso, que tiene una superficie similar a las verrugas o al condiloma acuminado y que se ha relacionado con HPV 6 (**Figura 3**).

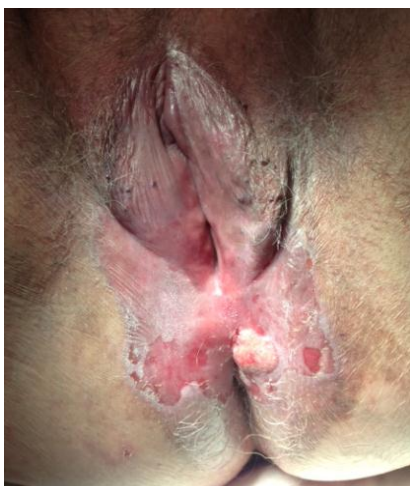


Figura 3. Cancer de vulva
escamoso tipo verrucoso

Hay que hacer diagnóstico diferencial con quistes epidermoides, lentigo, obstrucción del conducto de la glándula de Bartholino, quistes mucosos, hemangiomas, hidroadenomas o verrugas. Otra lesión que causa un intenso picor a nivel del área anogenital y que hay que biopsiar es el liquen esclerosos sobretodo en pacientes postmenopáusicas (Tyring SK ,2003).

La posible extensión a estructuras vecinas como uretra, vagina, pliegues inguinocrurales o incluso ano debe ser evaluada mediante inspección y palpación. En las lesiones infiltrantes, frecuentemente en el periné, y que afectan a la zona de la glándula de Bartholino e incluso a la fosa isquio-rectal, puede que no haya afectación de la piel suprayacente (Usandizaga J.A et al., 2002).

Son necesarias múltiples biopsias de cualquier lesión sospechosa. La biopsia debe incluir el tejido graso subcutáneo, intentando evitar el área central donde existe la posibilidad de obtener solo tejido necrótico y abarcar toda la zona en la que haya alteraciones macroscópicas (Oncoguía SEGO, 2010).

Se han publicados varias técnicas para la biopsia vulvar. Sin importar el método seleccionado, la piel vulvar, a diferencia del cuello uterino, tiene muchos receptores de dolor y no se pueden tomar biopsias sin usar anestesia local. La inyección de lidocaína al 1% produce la anestesia suficiente como para permitir la biopsia sin dolor. Los dermatólogos prefieren usar un sacabocados dérmico (punch) generalmente de 4 o 6 mm y las tijeras para biopsias. La principal ventaja de este tipo de biopsia es que se extirpa una pieza discoide plana que permite que el

anatomopatólogo se oriente fácilmente. El escaso sangrado que se produce puede controlarse con facilidad aplicando una presión mantenida con una torunda empapada con solución de percloruro de hierro, solución de Monsel, nitrato de plata, o raramente mediante puntos de sutura. El sacabocados dérmico puede evitarse si se tracciona el sector de piel a que queremos biopsiar y simplemente seccionamos la base con tijeras o bisturí. El uso de aparatos electroquirúrgicos para realizar biopsia de piel ha caído en desuso porque la lesión térmica desvitaliza la piel, retrasa la cicatrización y aumenta el riesgo de infección (Baggish M et al., 2009; Puig-Tintoré M., 2011).

En pacientes que refieren síntomas vulvares además de una exploración cuidadosa es aconsejable realizar un estudio colposcópico de la vulva, de la vagina y del cérvix, dado que las lesiones en estadios precoces no son detectables con la simple exploración y que es frecuente en estas pacientes la presencia de lesiones sincrónicas en vagina y cérvix.

La presencia de adenopatías inguinales, de gran trascendencia para el pronóstico, debe ser evaluada mediante cuidadosa palpación; asimismo, toda la piel del monte de Venus requiere atención en busca de posibles nódulos o efélides que en caso de duda hay que biopsiar (Usandizaga J.A. et al., 2002).

El análisis inmunohistoquímico de las lesiones biopsiadas puede dar importantes informaciones sobre el potencial de invasión de las lesiones precoces. Es frecuente encontrar elevados niveles de la proteína p53 (proteína de supresión tumoral) en los estratos de células basales de las lesiones simples.

Las lesiones tipo Bowenoide expresan característicamente la proteína MIB-1 en la superficie de los estrados superficiales del epitelio escamoso. La tinción con MIB-1 (anticuerpo monoclonal) ofrece una interpretación más precisa del grado de displasia de la muestra comparado con la tradicional coloración con hematoxilina-eosina.

Cuando la coloración con MIB-1 está limitada al nivel basal de la infiltración tumoral existe menor probabilidad de metástasis ganglionares. Mientras que si la coloración

interesa el borde de la infiltración tumoral la probabilidad de metástasis es más alta (Tyring SK, 2003).

Las vías de diseminación del cáncer de vulva son principalmente dos: la vía linfática, afectándose los ganglios inguinales superficiales, profundos y más tarde los ganglios pélvicos; y por infiltración directa de estructuras vecinas como la vagina, la uretra el ano y puede progresar hasta la mucosa del recto y de la vejiga.

La diseminación hematógena es relativamente rara, suele ser tardía y con una distribución atípica.

1.2.4 Estudio de extensión

Los aspectos más relevantes del estudio de extensión son el tamaño, la localización del tumor y afectación de estructuras vecinas.

Para la valoración de la afectación ganglionar además de la exploración se puede realizar la ecografía inguinal que permite evaluar la presencia de nódulos sospechosos y la realización de PAAF eco-guiada. Es recomendable también la realización de un TC abdomino-pélvico, RM pélvica y PET-TC para la valoración de los ganglios inguinales y pélvicos o la afectación a distancia.

Fundamental es la exploración cervico-vaginal con exploración vaginal y tacto rectal, citología, vulvoscopia y colposcopia.

En caso de sospecha clínica de afectación vesical o rectal se pueden realizar previo al tratamiento cistoscopia, rectoscopia y RX de tórax sistemática prequirúrgica.

Otras pruebas como TC torácica para valorar metástasis pulmonares se indicarán exclusivamente en función de la presencia de sintomatología de sospecha (Tabla II).

Tabla II. Estudio de extensión preterapéutico (Oncoguía SEGO, 2010)

Estudio	Indicaciones	Observaciones
Biopsia confirmativa	Siempre	Imprescindible para la confirmación diagnóstica
PAAF/Biopsia ganglionar	Siempre si adenomegalias palpables	Puede resultar de utilidad la exploración sonográfica
TC abdominopélvica	Siempre en tumores con invasión estromal > 1mm o >20 mm de tamaño tumoral	Permite aproximarse a la evaluación ganglionar inguinal y pélvica
RX/ TC torácico	Sólo en enfermedad avanzada y/o sospecha de afectación pulmonar	
RM pélvica	Tumores localmente avanzados. Evaluación de posible exenteración quirúrgica	Permite mejor visualización de las estructuras adyacentes y su posible infiltración para planificación de cirugía ultraradical
PET-TC	Tumores localmente avanzados o recurrentes. Evaluación de posible exenteración quirúrgica. Sospecha de enfermedad metastásica	Complementa la evaluación de un posible contexto metastático, especialmente si ello condiciona el protocolo terapéutico. Sujeto a disponibilidad

1.2.5 Estadificación

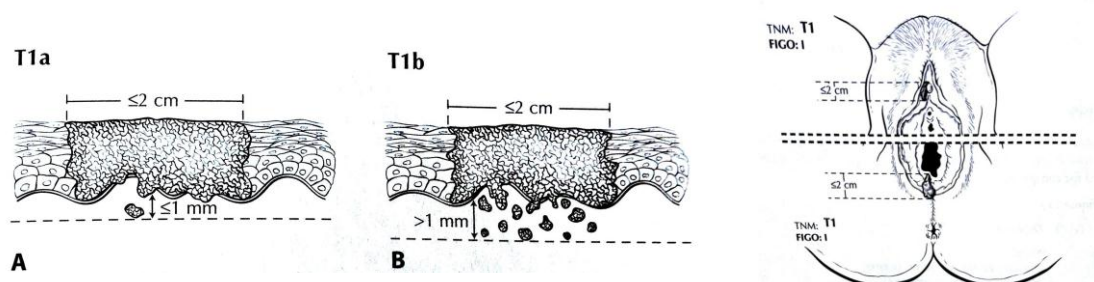
La estadificación del cáncer de vulva es fundamentalmente quirúrgica-anatomopatológica.

Los estadios se definen según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y de la "International Union Against Cancer" (AICC). Las definiciones de la categoría "T" se corresponden con los estadios aceptados por la FIGO y ambos sistemas se incluyen para fines de comparación. La base del sistema de estadificación es más quirúrgica que clínica.

El sistema de estadificación de la FIGO de 2009 provee una discriminación de la supervivencia mucho mejor entre estadios que el sistema de clasificación clínico de la FIGO de 1988. El número y el tamaño de las metástasis parecen tener significado pronóstico y por ello se contempla de forma individual. El tamaño de la lesión en ausencia de ganglios positivos no parece influir en la supervivencia (Nacional Cancer Institute, 2011).

Estadificación de la FIGO (2009) (Pecorelli S et al., 2009)

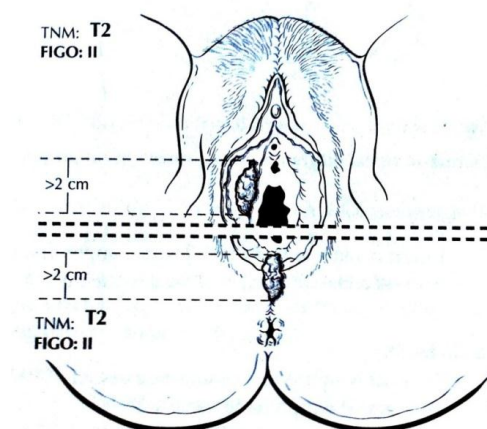
FIGO I:



Fuente: American joint comitee on Cancer, 2006

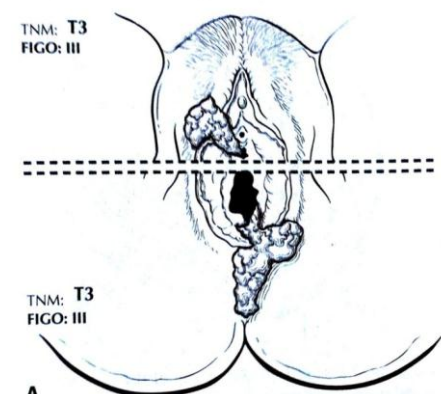
Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares:

- IA: El tumor se limita a la vulva o la vulva y el perineo, 2 cm o menos en su mayor dimensión con invasión estromal < 0,1cm.
- IB: El tumor se limita a la vulva o la vulva y el perineo, 2 cm en su mayor dimensión con invasión estromal >0,1cm.

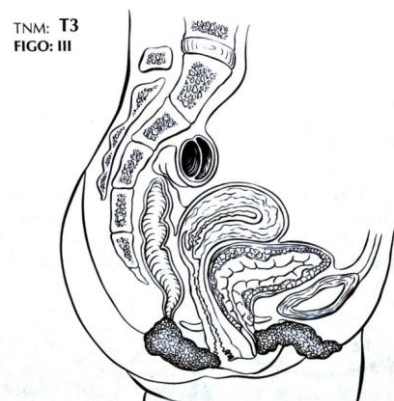
FIGO II

Fuente: American joint comitee on Cancer,2006

El tumor es de cualquier tamaño, con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior de vagina, ano) con ganglios negativos.

FIGO III

A
Fuente: American joint comitee on Cancer, 2006



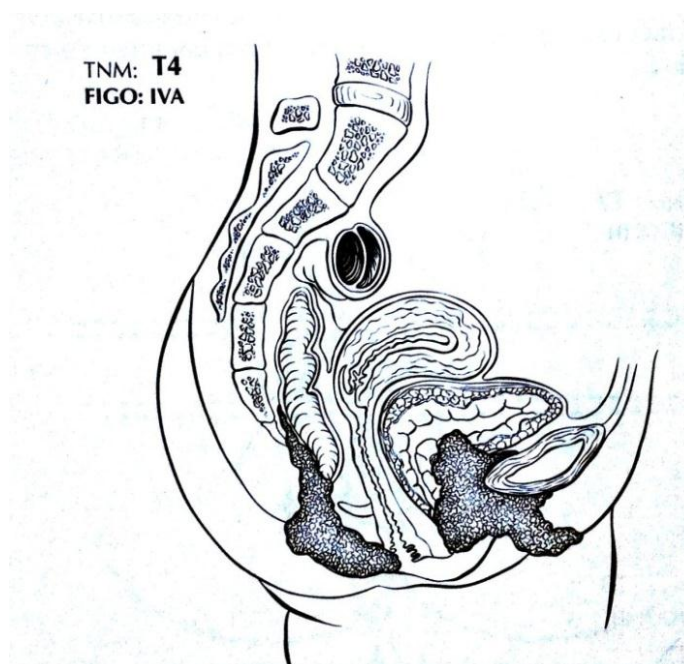
Fuente: American joint comitee on Cancer, 2006

El tumor es de cualquier tamaño, con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior de vagina, ano) con ganglios positivos

- IIIA: con metástasis en 1-2 ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en un ganglio linfático >0,5cm.
- IIIB: con metástasis en 3 o más ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en 2 o más ganglios linfáticos >0,5 cm.
- IIIC: con metástasis en ganglios linfáticos con extensión extracapsular.

FIGO IV

Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores de vagina) o a distancia



Fuente: American joint comitee on Cancer,2006

- IVA: Tumor que invade cualquiera de los siguientes: mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo en el hueso pélvico

- IVB: mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo en el hueso pélvico; ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados. Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos.

Estadificación TNM de la International Union Against Cancer y sus correspondencia en la Estadificación de la FIGO (WHO, Tavassoli FA et al., 2003).

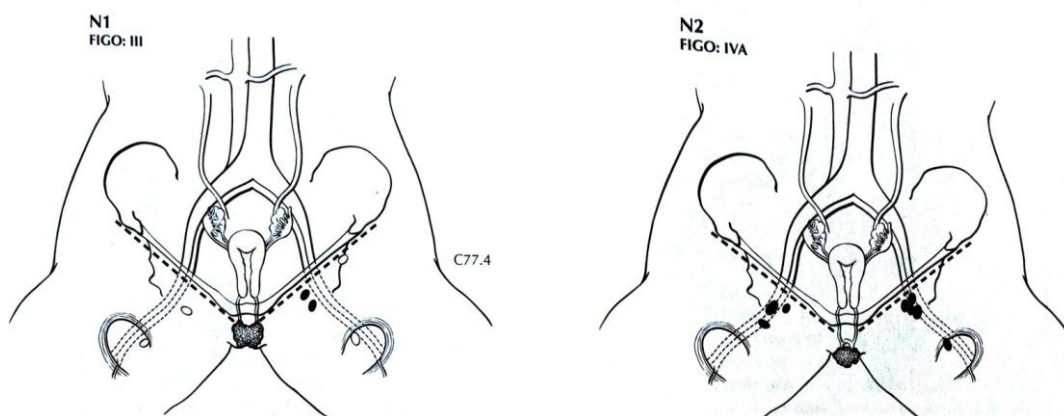
Tumor primario (T)

- TX. No se puede evaluar el tumor primario.
- T0. No hay pruebas de tumor primario.
- Tis/0. Carcinoma in situ (carcinoma preinvasor).
- T1/IA. El tumor se limita a la vulva o la vulva y el perineo, 2 cm o menos en su mayor dimensión con invasión estromal < 0,1cm.
- T2/IB. El tumor se limita a la vulva o la vulva y el perineo, 2 cm en su mayor dimensión con invasión estromal >0,1cm.
- T3/II. El tumor es de cualquier tamaño, con diseminación contigua hasta la uretra inferior o a la vagina o el ano.
- T4/IV. El tumor invade cualquiera de los siguientes sitios: parte superior de la uretra, mucosa de la vejiga, mucosa rectal, o se fija al hueso púbico¹.

¹ La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor que va desde la unión estromal-epitelial de la papila dermal cercana más superficial hasta el punto más profundo de la invasión

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX. No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0. No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1/IIIA. Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en un ganglio linfático >0,5cm.
- N2/III B. Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos < 0,5 cm o metástasis en 2 o más ganglios linfáticos >0,5 cm.
- N3/III C. Metástasis en ganglios linfáticos con extensión extracapsular.
- N4/IV A. Ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados.



Fuente: American joint comitee on Cancer, 2006

Metástasis a distancia (M)

- MX. No se puede evaluar la metástasis a distancia.
- M0. No hay metástasis a distancia.
- M1/IVB. Hay metástasis a distancia (incluso metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos).

Agrupación por estadios del AJCC

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-3	N2	M0
Estadio IIIC	T1-3	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N4	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV B	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC 2002- Hopkins MP, 1992

La supervivencia depende mucho del estado patológico en que se encuentran los ganglios inguinales. En los pacientes con enfermedad operable sin afectación ganglionar, la tasa de supervivencia global (SG) es de 90%; sin embargo, en pacientes con complicación ganglionar, la tasa de supervivencia global a 5 años es de aproximadamente 50-60% (Homesley HD et al., 1991).

Los factores de riesgo asociados con las metástasis ganglionares son el estado ganglionar clínico, la edad, el grado de diferenciación, el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión estromal y la presencia de invasión del espacio linfvascular (Homesley HD et al., 1993). En general, aproximadamente el 30% de las pacientes con enfermedad operable presentan diseminación ganglionar. Un análisis multifactorial sobre los factores de riesgo del cáncer de la vulva de células escamosas demostró que, al considerarlos juntos, el estado ganglionar y el diámetro de la lesión primaria fueron las únicas variables relacionadas con el pronóstico. Las pacientes con ganglios inguinales negativos y lesiones de no más de 2 cm de tamaño presentaron una tasa de supervivencia a 5 años de 98%, mientras que aquéllas con lesiones de cualquier tamaño con tres o más ganglios unilaterales o dos o más ganglios bilaterales presentaron una tasa de supervivencia

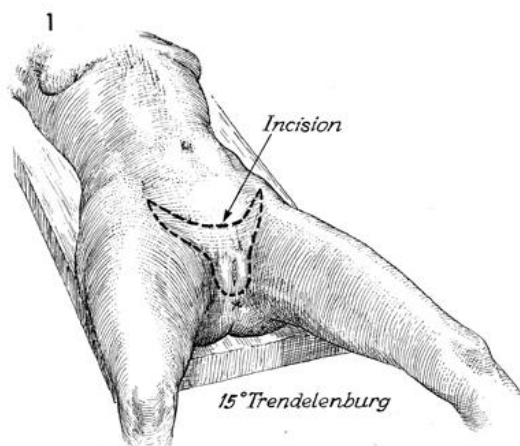
a 5 años de 29%. También se identificaron grupos intermedios con resultados de supervivencia intermedio (Homesley HD et al. ,1991).

1.3 Tratamiento Quirúrgico

1.3.1 Incisión “en alas de mariposa”

Al principio del siglo pasado las pacientes con cáncer de vulva comúnmente presentaban al diagnóstico una enfermedad ya muy avanzada y con las limitadas técnicas quirúrgicas utilizadas en esa época la supervivencia era del 20-25%. Esta supervivencia aumentó drásticamente al 60% cuando Taussing y Way introdujeron la vulvectomy radical “en bloque” con linfadenectomía inguinofemoral y pélvica sustituyendo la escisión simple de la lesión.

Este tipo de cirugía llamada también “en alas de mariposa” preveía la remoción de tres áreas, la lesión vulvar, los ganglios inguino-femorales y el puente de tejido cutáneo intermedio, para poder extirpar todo el posible tejido infiltrado por el cáncer (Figura 4).



Clifford R. Wheelless, Jr., M.D. and Marcella L. Roenneburg, M.D. www.Atlasofpelvicsurgery.com

Figura 4. Vulvectomy en alas de mariposa

Dada la alta morbilidad de este tipo de cirugía en los últimos 20 años el tratamiento del cáncer de vulva se ha modificado hacia una tendencia más conservadora e individualizada (De Hullu JA et al., 2006).

1.3.2 Triple incisión

Un abordaje para reducir la morbilidad manteniendo un adecuado control de la enfermedad a nivel local fue elaborado por Byron, que introdujo por primera vez la técnica de la triple incisión.

Múltiples estudios realizados retrospectivamente demuestran que la vulvectomía (o hemivulvectomía) (**Figuras 5, 6 y 7**) y la linfadenectomía realizadas con triple incisión (**Figuras 8 y 9**) tiene resultados similares a la realizada con una única incisión con una recurrencia a nivel del puente cutáneo del solo 2,4%, con una gran reducción de la morbilidad (Woelber L et al.,2011).



Figura 5. Hemivulvectomía radical



Figura 6. Vulvectomía radical



Figura 7. Hemivulvectomy radical



Figura 8. Triple incision with 2 individual incisions for the inguinal lymphadenectomy



Figura 9. Closure of the incisions after inguinal lymphadenectomy

También la revisión de la Cochrane del 2011 sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva concluye que la triple incisión es segura dada la baja incidencia (1%) de recurrencia a nivel del puente cutáneo que este tipo de cirugía asocia, con una importante reducción del linfedema de los miembros inferiores y de dehiscencia de la herida (Asink AC et al., 2011).

Otros estudios randomizados comparan los resultados de los dos tipos de cirugía, como el estudio de De Hullu et al. que evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de recurrencia tras la cirugía “en alas de mariposa” (1,3%) y la triple incisión (6,3%) (De Hullu JA et al., 2002).

Otros estudios confirman los resultados de De Hullu, como el estudio de Arvas et al. que concluye que en pacientes con ganglios sospechosos el tratamiento de elección es la incisión “en alas de mariposa” (Arvas M et al., 2005). Aunque se ha demostrado que no hay diferencias en cuanto a recurrencias en pacientes con ganglios sospechosos sometidas a linfadenectomía inguinofemoral completa o debulking ganglionar (Hyde WE et al., 2004).

1.3.3 Escisión local radical

La introducción de la escisión radical local (**figuras 10 y 11**) como alternativa a la vulvectomy radical ha supuesto un gran avance en la reducción de la morbilidad quirúrgica. La revisión de la Cochrane realizada por Ansink utiliza dos estudios observacionales, el de Di Saia et al. del 1979 y el de Burke et al. del 1995 para contestar a la pregunta si la escisión radical local es igual de efectiva que la vulvectomy radical. En esta revisión se concluye que la escisión local es una alternativa segura a la vulvectomy con una baja tasa de recurrencia (Ansink AC et al., 2011).



Figura 10. Escisión local de un cáncer de vulva en estadio I



Figura 11. Resultado tras escisión local

Actualmente está en debate la extensión de los márgenes libres de tumor de la resección quirúrgica que hay que respetar, ya que se considera como uno de los factores pronóstico más importantes.

Diferentes guías clínicas recomiendan obtener márgenes quirúrgicos libres de 1 o 2 cm para el tratamiento local del cáncer de vulva aunque los datos son todavía pocos concluyentes: Heaps evidenció un 50% de recurrencias locales en pacientes cuyos márgenes libres fueron menor de 8mm (Heaps JM, 1990); De Hullu también evidencia el aumentado riesgo de recurrencias en las pacientes con márgenes < de 8mm ($p = 0,002$), además en el mismo estudio muestra que en el 50% de las pacientes el margen histológico < 8mm deriva de un margen macroscópico de 1cm, decidiendo cambiar de 1 cm a 2 cm el margen mínimo quirúrgicos para reducir el número de recurrencias (De Hullu JA et al., 2002).

1.3.4 Abandono de la linfadenectomía pélvica

La presencia de ganglios pélvicos metastásicos en ausencia de ganglios inguino-femorales positivos es muy rara, el 30% de todas las pacientes con cáncer de vulva tienen metástasis a nivel de los ganglios inguino-femorales y de estas sólo el 20%

tienen metástasis también a nivel de los ganglios pélvicos (Curry SL et al., 1980; Hacker NF et al., 1983).

En un estudio randomizado Homesley et al. evidenciaron la superioridad de la radioterapia a nivel pélvico respecto a la linfadenectomía pélvica en aquellas pacientes con metástasis a nivel de los ganglios inguino-femorales (Homesley HD et al., 1986), por lo que parece razonable evitar la realización de la linfadenectomía pélvica sistemática a todas estas pacientes.

1.3.5 Linfadenectomía inguinofemoral unilateral

En pacientes con cáncer de vulva con localización lateral parecen raras las metástasis a nivel de los ganglios inguino-femorales contralaterales, lo que se podría explicar por el hecho que los labios tienen un drenaje linfático homolateral.

Van der Velden publicó un estudio donde encontró que solo el 3,9% de las pacientes (19 de 489) con tumores unilaterales y ganglios negativos homolaterales tenían metástasis en los ganglios contralaterales. Considerando solo las pacientes con un tumor < de 2 cm el porcentaje se reducía al 0,9% de ganglios positivos contralaterales (Van Der Velden, 1996). Considerando la alta morbilidad de la linfadenectomía inguinofemoral y la baja tasa de positividad en los ganglios contralaterales, actualmente se acepta la realización de la linfadenectomía unilateral en pacientes con tumores laterales y < 2 cm, con una distancia mínima de la línea media de 1 cm y con exploración clínica negativa (De Hullu JA et al., 2006; Burke TW et al., 1995).

Partiendo del supuesto que en las pacientes con cáncer de vulva precoz (T2) encontramos metástasis ganglionares en el 20-30% y que la técnica del ganglio centinela (GC) nos ofrece la oportunidad de examinar en estas pacientes el drenaje ganglionar en tiempo real, se ha elaborado un estudio de la GOG (GOG 173) que utiliza la gammagrafía para orientar al cirujano sobre la realización o no de linfadenectomía sobre todo en aquellos tumores laterales situados a menos de 2cm de la línea media. El estudio divide los tumores en laterales (>2cm de la línea media), laterales ambiguos (< 2cm) y en centrales. Se seleccionaron 234 pacientes

con tumores < de 6cm y con ganglios clínicamente negativos. 64 pacientes tenían un tumor lateral y se les realizó linfadenectomía inguinal unilateral; en las pacientes con tumores centrales o laterales ambiguos se realizó linfadenectomía bilateral. Se realizó la técnica del ganglio centinela (con azul y/o radiotrazador) y se identificó drenaje bilateral en el 22% (14/64) de los tumores laterales; en el 58% (38/65) de los tumores laterales ambiguos y en el 70% (73/105) de los tumores centrales. En aquellas pacientes con tumores centrales o laterales ambiguos con drenaje unilateral no se encontró GC en los ganglios contralaterales. En estas pacientes con tumores centrales se encontraron 4/32 metástasis ganglionares en la linfadenectomía contralateral; mientras no se encontraron metástasis en ninguna de las 27 con tumores laterales ambiguos. El estudio concluye que la detección de drenaje bilateral utilizando la gammagrafia disminuye en función de la distancia de la línea media y que la biopsia del GC (y realización de linfadenectomía) unilateral es segura en tumores laterales y laterales ambiguos con drenaje unilateral a la gammagrafia (Coleman R et al., 2013).

1.3.6 Tratamiento estándar

Escisión local radical

Esta intervención se realiza con el paciente en posición de litotomía, la incisión cutánea debe realizarse con márgenes de por lo menos de 1-2 cm alrededor del tumor primario, llegando hasta la fascia lata. Si es posible se realiza un cierre primario de la herida (**Figuras 12 y 13**).



Figura 12. Escisión local radical



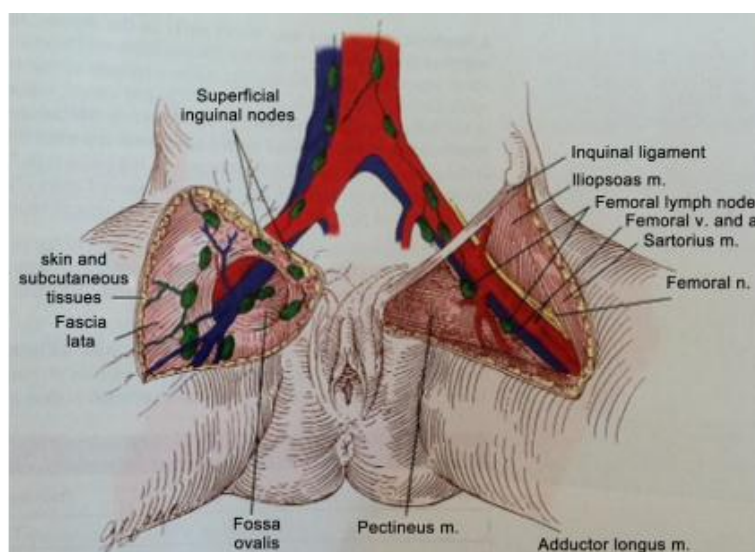
Figura 13. Cierre primario tras la escisión vulvar.

Linfadenectomía inguinofemoral

Se realiza una incisión cutánea 1 cm por debajo y paralelo al pliegue inguinal, que incluye piel, tejido subcutáneo hasta llegar a la fascia superficial. Se abre la fascia y se disecciona todo el tejido adiposo hasta el triángulo femoral. La disección continúa 2 cm por encima del ligamento inguinal incluyendo todos los ganglios inguinales. La vena safena se intenta preservar, ya que se ha visto que su preservación reduce el linfedema (Zhang SH, 2000). La fascia lata es abierta longitudinalmente encima de la parte proximal de la vena femoral y se remueve el tejido adiposo conteniendo los ganglios femorales. Los ganglios femorales suelen estar localizados medialmente a la vena femoral dentro de la fosa oval. No es necesario abrir la fascia lata lateralmente a los vasos femorales, ni realizar la trasposición del musculo sartorio. El ganglio de Cloquet no está siempre presente y suele localizarse en la parte craneal del ligamento inguinal, en el canal femoral (**Figuras 14, 15 y 16**).

Aunque este tipo de linfadenectomía es considerada como “clásica”, actualmente se está realizando una variante en la que se extirpan solo los ganglios inguinales superficiales.

La diferencia entre la linfadenectomía “clásica” y la linfadenectomía inguinal superficial es que en esta última la fascia cribriforme no se abre y no extirpan ningún ganglio situado por debajo de esta. El principio anatómico en el que se basa es que los ganglios femorales suelen ser negativos si los ganglios inguinales son negativos, así que este tipo de cirugía conllevaría menor morbilidad y mayor supervivencia, aunque todavía no se ha llegado a un consenso (Levenback C et al., 1996; Gibson SC et al., 2005). La revisión de la Cochrane de 2011 analiza 2 estudios observacionales, el de Di Saia del 1979 y el de Burke del 2005 y evidencia como las 3 recurrencias que se objetivaron a nivel de los ganglios inguinales tras la realización de una linfadenectomía inguinal superficial, ocurrieron todas en ganglios que precedentemente eran resultados negativos (Ansink AC et al., 2011).



Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2010. p. 541

Figura 14. Ganglios inguinofemorales



Figura 15. Linfadenectomía inguinal respetando la vena safena



Figura 16. Linfadenectomía inguinal

1.3.7 Complicaciones de la cirugía

La morbilidad del tratamiento quirúrgico estándar (escisión local radical con linfadenectomía inguinal uni o bilateral con triple incisión) ha disminuido en comparación con la técnica “en bloque”, aunque sigue siendo elevada: dehiscencia de cicatriz (**Figura 17**), infección de la herida quirúrgica, linfedema y alteración psicosexual sobre todo en las mujeres más jóvenes.



Figura 17. Dehiscencia e infección de cicatriz de vulvectomía

En la tabla III aparecen las principales complicaciones relacionadas con la cirugía del cáncer vulvar.

TABLA III: Morbilidad de la cirugía del cáncer de vulva, estudios retrospectivos (De Hullu JA et al., 2006).

Referencia bibliográfica	Número de pacientes	Linfocele	Dehiscencia herida	Celulitis	Linfedema
Helm et al.	32	10/32 (31%)	6/32(19%)	7/32(2%)	No valorado
Lin et al.	67	8/67 (12%)	18/67(27%) (celulitis incluidas)		9/67(13%)
Hopkins et al.	42	6/42 (16%)	16/42(38%)	6/42(14%)	No valorado
Paley et al.	101	17/101 (17%)		40/101 (40%)	25/101(25%)
Zhang et al.	139	17/139 (12%)	37/139 (27%)	41/139 (29%)	74/139(53%)
Gould et al.	67	12(18%)	16(24%)	38(57%)	23(34%)
Gaarenstroom et al.	101	40(40%)	17(17%)	No registrado	28(28%)
Rouzier et al.	194	No registrado	103/355 (29%)	90/355 (25%)	132/355 (37%)
Arvas et al.	40	No registrado	5/40(12.5%)	No registrado	No registrado

Morbilidad psicosexual

Hay diferentes reacciones tras la cirugía del cáncer de vulva: distorsión de la imagen corporal, dificultades psicológicas, depresión, miedo, pérdida de autoconfianza.

Estos problemas además son exacerbados por la cronicidad de los problemas físicos asociados como la dificultad en el coito, el edema vulvar y de los miembros inferiores.

Existen limitados estudios sobre las consecuencias psicosexuales tras la cirugía, en 1983 Andersen y Hacker fueron los primeros que entrevistaron las pacientes tras la cirugía del cáncer de vulva, sobre las implicaciones sociales, sexuales y psicológicas de este tipo de intervención (Andersen BL, 1983). Recientemente Janda publicó un estudio sobre la valoración psicométrica de las pacientes con cáncer de vulva, el objetivo era establecer la exactitud y la validez de una escala psicométrica en combinación con el cuestionario de calidad de vida FACT-G (Functional Assessment for Cancer Therapy -General). Janda elaboró el FACT- V (Vulva) que incluye 33 preguntas para la valoración de la calidad de vida de las pacientes con cáncer de vulva (Janda M et al., 2005).

Morbilidad vulvar

En la vulvectomy radical se extirpa toda la vulva con muchas veces una gran dificultad en el cierre primario de la herida con consecuente larga hospitalización.

El cuidado de la cicatriz vulvar necesita la atención continuada por parte del personal de enfermería, pueden aparecer problemas en la micción por estenosis uretral, en la defecación (estreñimiento, tenesmo, incontinencia) y en el coito.

Por suerte la introducción de la técnica de escisión radical ha reducido enormemente este tipo de complicaciones, con la posibilidad de cierre primario de la herida en la mayoría de los casos. Dos estudios retrospectivos sobre la escisión radical reportan el 10-20% de dehiscencia de cicatriz con esta técnica, con buenos resultados cosméticos finales. En general muestran una reducción de las complicaciones uretrales y en la defecación (Barton DP et al., 2003; Gaarenstroom KN et al., 2003).

Morbilidad ganglionar

La más temible complicación a largo plazo de la linfadenectomía inguinal es el linfedema de los miembros inferiores. Se han propuesto modificaciones del tratamiento para prevenir este problema como masaje linfático para aumentar el drenaje, medias de compresión, ejercicio. Además se ha modificado el tratamiento quirúrgico como la preservación de la vena safena o la trasposición del musculo sartorio para intentar reducir la tasa de linfedema junto con otras medidas como el drenaje inguinal y la profilaxis antibiótica, aunque con escasos resultados (De Hullu JA et al., 2006).

1.3.8 Ganglio centinela

La falta de una técnica no invasiva precisa para la detección de metástasis a nivel de los ganglios inguino-femorales además de una tasa pequeña de metástasis en las pacientes con cáncer de vulva en estadios iniciales y la elevada morbilidad de la linfadenectomía inguinofemoral llevó a la necesidad de aplicar la técnica mínimamente invasiva del ganglio centinela al cáncer de vulva.

El ganglio centinela se define como el primer ganglio que recibe el drenaje del tumor primario (**Figura 18 y 19**). El primero en describir este concepto fue Cabanas en 1977 que utilizó este término por primera vez para describir el drenaje de los ganglios del pene (Cabanas RM et al., 1977). El ganglio centinela no necesariamente contiene metástasis, es simplemente el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el sitio del tumor.

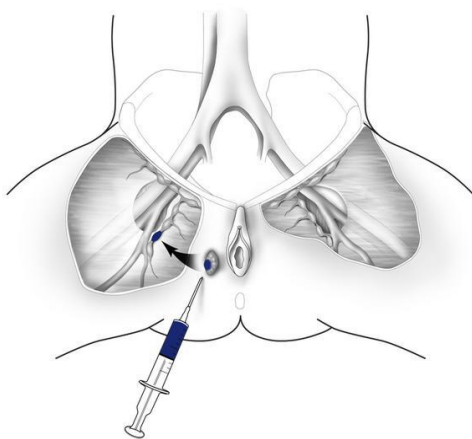


Figura 18. Ganglio centinela

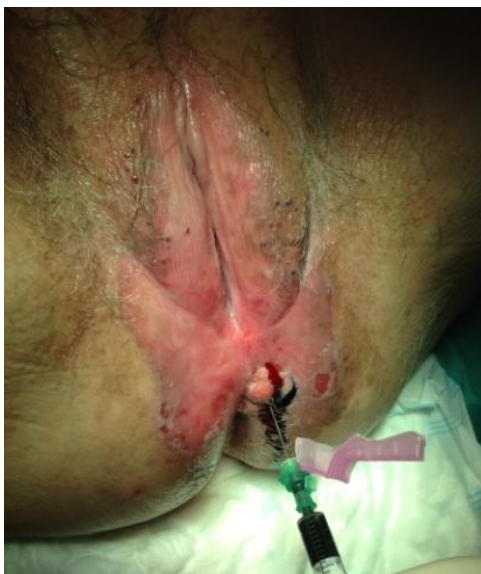


Figura 19. Inyección peritumoral de azul de metileno para la identificación del ganglio centinela

En 1992 Morton fue el primero que describió la técnica del ganglio centinela en el melanoma utilizando la inyección de colorante azul (Morton DL et al, 1992).

Más tarde junto con el colorante azul fue inyectado a nivel intradérmico un isótopo radioactivo para visualizar el ganglio centinela con la linfoescintigrafía, utilizando una gammacámara en quirófano intraoperatoriamente. En las últimas décadas ha aumentado enormemente el número de publicaciones con óptimos resultados de la aplicación de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama y en el melanoma, obteniendo una baja tasa de falsos negativos ($< 5\%$) y un valor predictivo positivo $> 95\%$. (Gershenwald JE et al., 1998; Cody III HS et al., 2002). Existen dos técnicas utilizadas comúnmente para identificar el ganglio centinela, la inyección de colorante azul y/o de trazador radiactivo con o sin gammagrafía. La técnica que utiliza el colorante es más económica y no expone las pacientes al riesgo de radiación. Este proceso se realiza en quirófano intraoperatoriamente con la paciente bajo anestesia general, se inyecta el colorante en varios puntos alrededor de la lesión. Las desventajas de esta técnica son la dificultad en la identificación del ganglio centinela, con mayor tiempo quirúrgico y la realización de una incisión más amplia. Las ventajas de la gammagrafía son la determinación del número de ganglios centinela preoperatoriamente y la mayor tasa de identificación con una curva de aprendizaje más corta. Las desventajas son principalmente el alto

coste y el mayor dolor a nivel del sitio de la inyección (Levenback C et al., 2001). Para el cáncer de vulva De Hullu prefiere utilizar ambas técnicas en conjunto, realiza preoperatoriamente la linfoscintigrafía con el trazador radiactivo y inyecta intraoperatoriamente el colorante (**Figura 20**) ya que la incidencia de positividad del ganglio centinela es baja y todavía hay poca experiencia en la utilización de esta técnica en el cáncer de vulva (De Hullu JA et al., 2006).

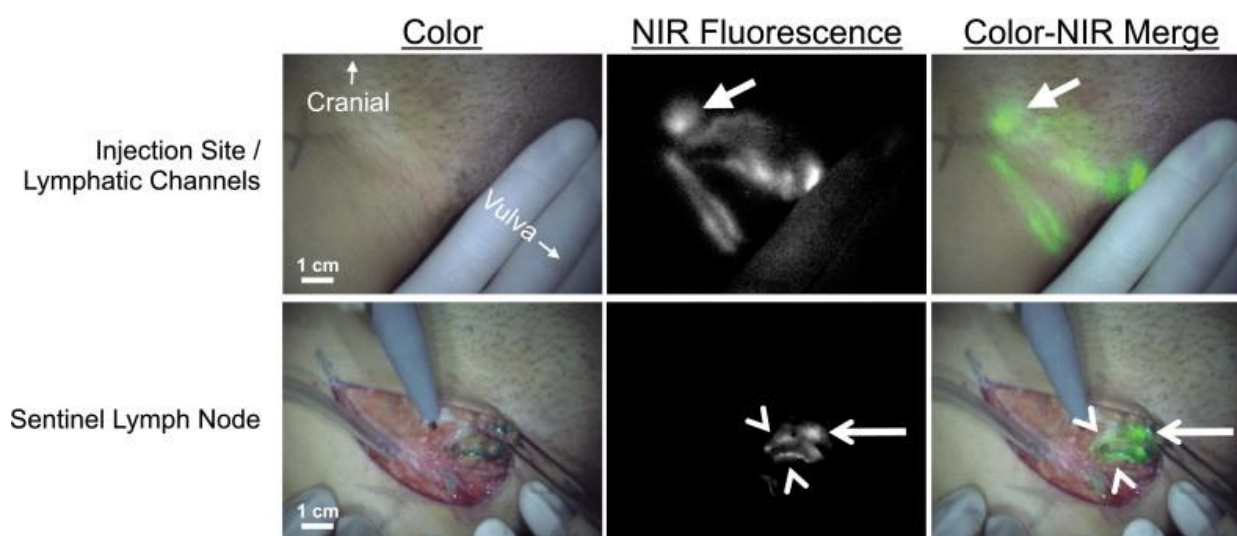


Figura 20. Doble técnica de localización del ganglio centinela, con radiotrazador y colorante fluorescente (Hutteman M et al., 2012).

El valor predictivo del ganglio centinela depende también de la precisión del estudio anatomopatológico, De Hullu evidenció un aumento de sensibilidad del 4% al utilizar técnicas de inmunohistoquímica comparado con el examen a hematoxilina /eosina (De Hullu JA et al., 2000).

Actualmente se ha visto que el uso de técnicas de biología molecular con el empleo de la transcriptasa inversa polimerasa podría aumentar ulteriormente la sensibilidad de la técnica (Van Der Zee AG et al., 2008).

Los criterios de inclusión para la utilización de la técnica del ganglio centinela son:

- Carcinoma de células escamosas de vulva con infiltración > de 1mm.

- Tumores < de 4cm
 - Ganglios inguinales clínicamente no sospechosos
- (Van Der Zee AG et al., 2008)

Dada la variación mínima de la anatomía en el drenaje linfático desde la vulva hasta los ganglios inguino-femorales la curva de aprendizaje de esta técnica en el cáncer de vulva parece más corta respecto al melanoma o al cáncer de mama (Iversen T et al., 1983).

Levenback realizó un estudio sobre 52 pacientes a quien aplicó la técnica del ganglio centinela, sus resultados fueron que durante los primeros dos años no consiguió identificar el ganglio centinela en 4 de 25 pacientes (16%) comparados con los siguientes 4 años donde no lo identificó solo en 2 de 27 (7%). Tres son los factores que identificó como implicados en el fracaso de la técnica: el tipo de biopsia previa (prefiriendo la biopsia tipo punch a la escisión con bisturí), la localización del tumor y la experiencia clínica con la técnica (Levenback C et al., 2001).

En otro estudio Ansink aplicó la técnica utilizando colorante azul en 51 pacientes con cáncer de vulva que pertenecían a seis centros distintos, identificando el ganglio centinela solo en el 56% de los casos (Ansink AC et al., 1999).

Hay que decir que Levenback y Ansink utilizaron solo el colorante azul para la identificación del ganglio centinela y que hay múltiples estudios que demuestran que esta técnica tiene una curva de aprendizaje más larga respecto al uso de la técnica combinada con radiotrazador y colorante (De Hullu JA ,2006).

Recientemente Merisio reportó un falso negativo en 20 pacientes que se sometieron a la técnica combinada del ganglio centinela. En otra paciente con un tumor en la línea media (<1-2 cm del clítoris) se identificó un solo ganglio centinela unilateral que fue positivo, pero aparecieron ganglios metastásicos en los ganglios contralaterales que no fueron identificados con esta técnica (Merisio C et al., 2005). Dos estudios de Louise-Sylvestre (Loise-Sylvestre C et al., 2005) y Merisio reportaron el elevado porcentaje de tumores de la línea media con identificación solo unilateral del ganglio centinela.

Un problema importante es la definición de tumor de la línea media, Merisio considera aquellos tumores que distan < 2cm de la línea media y Louise-Sylvestre < 1cm. Louise-Sylvestre reportó 13 de 17 tumores de la línea media y Merisio 10 de 11 tumores con ganglio centinela unilateral.

Hampl tuvo éxito en la identificación del ganglio centinela en 125 de 127 casos y se identificaron tras linfadenectomía 3 falsos negativos (7,7%), todos en pacientes con tumores localizados en la línea media (Hampl M et al., 2008). El debate sigue abierto sobre qué hacer en caso de un tumor de la línea media dada la mayor posibilidad de encontrar metástasis en los ganglios contralaterales al ganglio centinela. Según De Hullu hasta la publicación de más datos lo más recomendable sería la realización de linfadenectomía inguinofemoral bilateral en las pacientes con tumor de la línea media (Merisio C et al., 2005; Louise-Sylvestre C et al., 2005; De Hullu JA et al., 2006).

Para valorar la precisión de los múltiples estudios realizados en Europa sobre la técnica del ganglio centinela se está realizando un estudio multicéntrico randomizado cuyos objetivos son la valoración de las recurrencias a nivel de los ganglios inguinales y de la calidad de vida. Esperando los resultados de este estudio, otro estudio observacional multicéntrico coordinado por el centro médico universitario Holandés Groningen (Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cáncer = GROINSS- V I) ha evidenciado la seguridad de la técnica del ganglio centinela (Van Der Zee AG et al., 2008).

1.3.9 Reconstrucción plástica

Con la mejoría del tratamiento del cáncer de la vulva y con el consiguiente aumento de la supervivencia, se da cada día más importancia no sólo a la salud física, sino a la psicológica, y a la mejor adaptación social, sexual de las pacientes. Para la reconstrucción de la vulva después del tratamiento quirúrgico se pueden utilizar diferentes métodos de reconstrucción de la vulva: grupo de sutura simple (**Figuras 21y 22**), colgajo cutáneo, trasposición de colgajo miocutáneo (**Figuras 23, 24, 25,**

26 y 27), en particular utilizando el musculo tensor de la fascia lata o el musculo gracilis (Gorchev G et al., 2002; Peng Z et al., 1995).

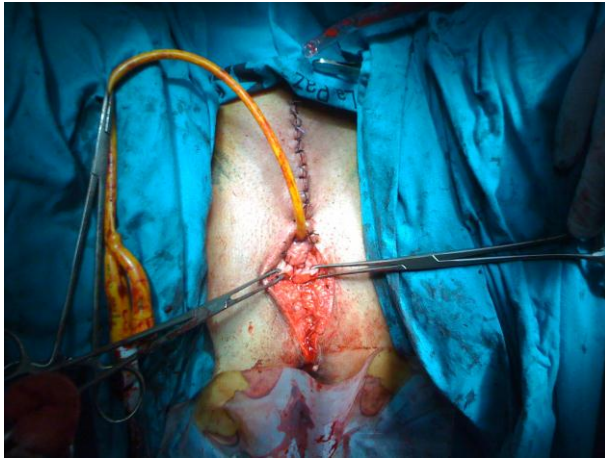


Figura 21. Cierre primario tras vulvectomy radical



Figura 22. Resultado final tras cierre primario

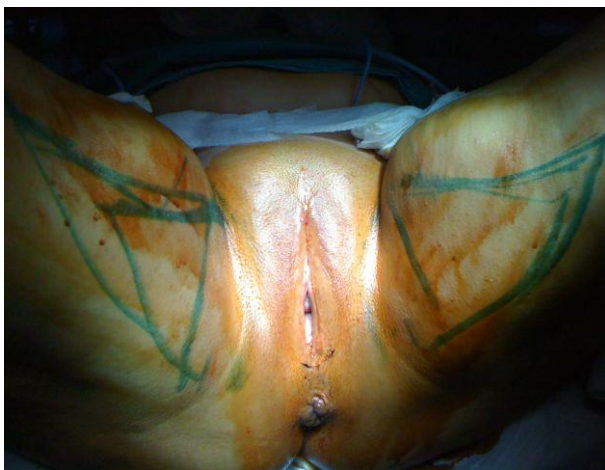


Figura 23. Esquema de reconstrucción con colgajo musculo cutáneo



Figura 24. Reconstrucción con colgajo musculo cutáneo

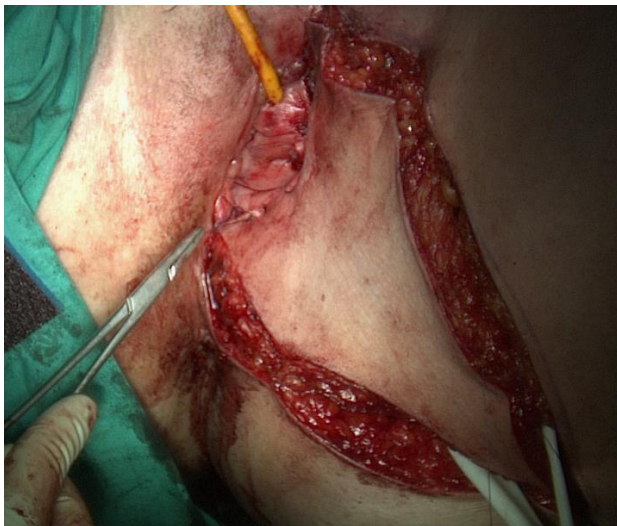


Figura 25. Reconstrucción con colgajo musculo cutáneo



Figura 26. Reconstrucción con colgajo musculo cutáneo



Figura 27. Reconstrucción con colgajo musculo cutáneo

No existe una técnica estándar ideal, recientemente se han demostrado eficaces diferentes técnicas de reconstrucción, en particular la técnica más sofisticada del colgajo libre microvascular. La técnica del colgajo libre es un procedimiento que consiste en el trasplante microvascular de un colgajo (colgajo fasciocutáneo, músculo o compuesto) de un sitio donante a un sitio receptor distante del sitio donante. La viabilidad del colgajo trasplantado se mantiene por anastomosis microvascular entre los vasos del colgajo (por lo menos una arteria y una vena) y los vasos receptores. La reinervación y la contracción muscular se logran mediante la sutura de los vasos y del nervio motor en la zona receptora de un nervio motor

del músculo trasplantado libre. Después de la regeneración del nervio y la re-inervación del músculo trasplantado, el funcionamiento de músculo trasplantado ofrece suficiente capacidad contráctil y fuerza para remplazar la función de los músculos que faltan en la zona receptora. La técnica de la transferencia microvascular de tejido libre requiere una amplia experiencia en la técnica de microcirugía y este enfoque podría ser aplicado de manera eficiente, en colaboración con otros especialistas (Ninković M et al., 2003).

1.4 Tratamiento Radioterápico

El tratamiento radioterápico del cáncer de vulva se basa fundamentalmente en la radioterapia externa, solo en algunos casos se utiliza la braquiterapia.

La planificación se debe realizar en tres dimensiones definiendo el volumen de tratamiento y los órganos de riesgo, (Oncoguía SEGO, 2010).

El volumen de tratamiento puede incluir la vulva o su lecho y /o los ganglios inguino-femorales con o sin las cadenas pélvicas. Este volumen está limitado cranealmente por el ligamento inguinal, medialmente por la fosa Ovale, lateralmente por la espina iliaca superior y caudalmente por el cruce del musculo sartorio y del aductor (Van der Velden K et al., 2009).

Se consideran órganos de riesgo el recto, la vagina, la cabeza femoral y su articulación, el intestino delgado.

En la técnica de irradiación se aconseja se traten todos los volúmenes de manera síncrona. Es preciso la utilización de fotones de alta energía, porque ofrecen mayor homogeneidad y mejor protección de los órganos.

Las dosis utilizadas para la radioterapia postoperatoria suelen ser:

- 50,4 Gy para la enfermedad subclínica
- 60-65 Gy para le enfermedad microscópica
- 65-70 Gy para la enfermedad macroscópica

El fraccionamiento recomendado es de 1,8 Gy/fracción diaria y 5 fracciones semanales.

1.4.1 Radioterapia adyuvante

La radioterapia adyuvante inguinal y/o pélvica tras la realización de la linfadenectomía inguinal está indicada en aquellas pacientes que presentaron metástasis en dos o más ganglios inguinales, con mejor prognosis respecto a la linfadenectomía pélvica (De Hullu JA et al., 2006).

1.4.2 Radioterapia primaria

La radioterapia se puede utilizar como tratamiento primario de los ganglios y de la pelvis en el cáncer de vulva como alternativa a la linfadenectomía en aquellas pacientes con exploración clínica y con TC o RM negativa para malignidad.

En 2009 van der Velden publicó una revisión de la Cochrane sobre la comparación entre la radioterapia primaria y el tratamiento quirúrgico de los ganglios inguinales en el cáncer de vulva en estadios precoces. Dada la baja incidencia del cáncer de vulva cumplían los criterios de inclusión solo 3 estudios. La tasa de recurrencia a nivel ganglionar tras radioterapia primaria varía entre el 0% en el estudio de Katz (Katz A et al., 2003) y el 18,5% en el estudio de Stehman (Stehman FB et al., 1992).

En el estudio de Stehman la tasa de recurrencia tras quirúrgica más radioterapia posterior es de 0/25 (0%), significativamente más baja respecto al 5/27 (18,5%) con solo radioterapia, con tasas de supervivencias del 88% tras cirugía y del 63% tras radioterapia, lo que llevó al abandono del estudio tras los datos preliminares (Stehman FB et al., 1992).

Otro problema que esta revisión intenta solucionar es la dosis que se debe aplicar. Manavi (Manavi M et al., 1997) en su estudio utiliza 45 Gy a una profundidad de 5 cm con un 4,6% de tasa de recurrencia a nivel ganglionar; Pérez (Pérez CA et al.,

1998) utiliza dosis más altas entre 50- 70 Gy a una profundidad de 4 cm con tasa de recurrencia alrededor del 10%. Stehman en su estudio utilizó dosis de 50 Gy a una profundidad de 3cm con una tasa del 18,5%.

No está del todo clara la relación entre la dosis y la profundidad de la radioterapia aplicada, pero parece haber un mejor control de la enfermedad a nivel ganglionar con mayor dosis de radioterapia (Van der Velden J et al., 2011).

Las complicaciones parecen menores con la aplicación de radioterapia primaria respecto a la cirugía. Las complicaciones tras la cirugía incluyen principalmente: dehiscencia de sutura (72%), Infección (44%), seromas (16%) y linfedema (16%); mientras que tras radioterapia primaria destacan principalmente el linfedema (9%) y la dermatitis (39%).

Concluyendo para pacientes con cáncer de vulva en estadios precoces (T1, T2, N0) la radioterapia primaria tiene más recurrencias ganglionar y menor supervivencia respecto al tratamiento quirúrgico, aunque la cirugía parece tener más complicaciones a corto y a largo plazo. En la práctica clínica la cirugía tiene que considerarse de primera elección en los estadios precoces del cáncer de vulva, aunque en aquellas pacientes con alta morbilidad quirúrgica la radioterapia primaria se puede considerar una buena alternativa (Van der Velden J et al., 2011).

1.5 Tratamiento cáncer vulva avanzado

El manejo del cáncer de vulva avanzado debería ser individualizado por cada paciente y realizado por un equipo multidisciplinar. Es fundamental determinar el tratamiento más adecuado para el tumor primario y para los ganglios inguino-femorales. En los tumores T3-T4, en los cuales no se evidencian metástasis a distancia, se podría aplicar la quimioterapia asociada a la radioterapia pélvica e inguinofemoral para evitar una cirugía ultraradical. Además en muchos tumores en estadio III la vulvectomy radical con linfadenectomía inguinofemoral podría permitir una adecuada resección del tumor. Como en los estadios precoces se aconseja también la utilización de la técnica de la triple incisión, ya que la preservación del

punteo cutáneo parece disminuir la incidencia de dehiscencia de la cicatriz y de linfedema en el postoperatorio (Fuh K et al. ,2012).

Los estadios no tributarios de cirugía incluyen:

- Lesiones que afectan estructuras perineales adyacentes –T3-(uretra ,ano) y que el tratamiento quirúrgico condicionará la colocación de estoma
- Lesiones con infiltración profunda de estructuras adyacentes y/o de órganos vecinos (T4)
- Confirmación de enfermedad diseminada (metastásica) : afectación de ganglios pélvicos u órganos a distancia
- Edad, patología asociada o rechazo al tratamiento quirúrgico por parte de la paciente.

(Oncoguía SEGO, 2010)

La quimioradioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de vulva avanzado con o sin cirugía es una alternativa al tratamiento quirúrgico radical para pacientes con enfermedad localmente avanzada (II o IVA) y para pacientes inoperables. El objetivo de la quimioradioterapia es disminuir el tamaño tumoral para poder reducir la radicalidad quirúrgica y disminuir así su morbilidad.

Los regímenes de quimioterapia son similares a los utilizados para el cáncer de cérvix o del canal anal, sobretudo el cisplatino o el fluorouracilo.

Un estudio GOG analiza 74 mujeres con tumores T3 o T4 tratadas con radioterapia concomitante a quimioterapia (cisplatino y 5-FU) seguidas de cirugía (escisión con linfadenectomía inguinal). Tras quimioradioterapia en 34 de 71 (48%) pacientes no se visualizó tumor durante la cirugía y de estas el 70% no tenía enfermedad microscópica residual. Tras un seguimiento de 50 meses, 40 pacientes (55%) están libres de enfermedad (Fuh K et al., 2012).

Otro estudio de Rogers analiza 50 mujeres con cáncer de vulva avanzado tratadas con quimioradioterapia. En este estudio se observó una respuesta completa en el

28% (14/50) de las pacientes, con un aumento de la supervivencia, comparado con las pacientes con una respuesta parcial (58%). Además observaron que las pacientes con respuesta parcial tratadas con tratamiento quirúrgico tenían una mayor supervivencia respecto a las no tratadas ($p=0.006$) (Rogers LJ et al., 2009).

En el tratamiento del cáncer de vulva avanzado un gran número de pacientes presenta ganglios palpables (bulky) adheridos muchas veces a los vasos inguinales que rende imposible su resección. Un estudio de Montana analiza el problema de la eficacia de la quimio-radioterapia en estas pacientes con ganglios palpables. En este estudio el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante previo a la cirugía consiguió tratar con éxito 27/38 pacientes y 20/38 fueron totalmente libres de recurrencias locales o a distancia. Nueve pacientes desarrollaron metástasis a distancia que es la principal causa de fracaso del tratamiento (Montana GS et al., 2000).

La revisión de Gadducci del 2006 también considera que la quimio-radioterapia seguida por cirugía es una opción atractiva, aunque haya muy pocos estudios al respecto. Las pacientes no candidatas a cirugía pueden de todas formas tratarse con un protocolo de quimio-radioterapia con intención radical, que generalmente utiliza Cisplatino 40 mg/m² semanal por seis semanas concomitante con RT (70 Gy), (Gadducci A et al., 2006).

La revisión de la Cochrane realizada por Shylasree en 2011 valora la efectividad y la seguridad de la quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento primario en comparación con la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante y con el tratamiento quirúrgico primario en las pacientes con cáncer de vulva avanzado. El autor concluye que no existe evidencia de una mayor supervivencia aplicando quimio-radioterapia sea esa primaria o neoadyuvante en comparación con el solo tratamiento quirúrgico (Shylasree TS et al., 2011).

Aunque para muchos pacientes con una gran lesión primaria que necesitaría una exenteración pélvica el uso de la quimioradioterapia neoadyuvante parece preferible.

El tratamiento de elección para el cáncer de vulva metastásico (IVB) es la quimioterapia, como en el cáncer de cérvix metastásico. Generalmente se utiliza cisplatino o una combinación de regímenes activos para en cáncer escamoso de cérvix. La tasa de respuesta varía entre un 14% hasta un 40% (Gadducci A et al., 2006).

1.6 Nuevos Tratamientos

En la actualidad hay estudios abiertos que analizan el papel de los inhibidores Tirosin-kinasa de EGFR como el erlotinib o inhibidores duales del EGFR y HER 2 como el BIBF 2992 (Oncoguía SEGO, 2010).

Se ha evidenciado que en las células del cáncer de vulva primario como en el metastático existe una aumentada expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

En su estudio Johnson analiza y cuantifica los niveles de expresión del EGFR en 61 pacientes con cáncer de vulva, evidenciando una aumentada expresión del receptor en el 90% de los casos. Además demostró como a 5 años la supervivencia de las pacientes con una expresión del EGFR > 90% era del 25% contra el 54% de supervivencia de las pacientes con una expresión del receptor del 40% (Johnson GA, et al., 1997).

El EGFR es un receptor transmembrana con actividad tirosin-kinasa, su autofosforilación o trans-fosforilación da lugar a una cascada de señales que llevan a proliferación, angiogénesis, metástasis e inhibición de la apoptosis. El erlotinib (Tarceva® , laboratorios Roche, Madrid España) es una pequeña molécula, que se administra oralmente y que tiene la capacidad de inhibir la actividad tirosin-kinasa del EGFR.

Olawaiye reporta dos casos clínicos en los cuales describe la eficacia de este tratamiento en pacientes con cáncer de vulva avanzado, claramente este tipo de tratamiento necesita ser valorado en el contexto de estudios más amplios (Olawaiye A et al., 2007).

Otra opción de tratamiento, esta vez utilizado en el cáncer de vulva en estadios precoces y en las neoplasias intraepiteliales, es la terapia fotodinámica, donde tratamientos tópicos como el ácido aminolevulénico son aplicados a nivel de la lesión y activados con luz de baja energía.

Otra alternativa es el tratamiento con imiquimod, hasta ahora utilizado para el tratamiento de verrugas y de las neoplasias intraepiteliales, parece que puede ser efectivo también para las pacientes con cáncer de vulva inicial, aunque todavía se necesitan más estudios (Tyring SK, 2003).

1.7 Seguimiento

La mayoría de las recidivas del cáncer de vulva son locales o locoregionales y alrededor del 75% suceden durante los dos primeros años, por ello parece prudente extremar el seguimiento (Tabla IV) en este periodo, aunque en ningún caso se ha demostrado que ello tenga un impacto efectivo sobre el resultado final en términos de supervivencia global de la enfermedad.

Tabla IV. Seguimiento postoperatorio. (Oncoguía SEGO, 2010)

Exploración física: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen de áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares ▪ Exploración ginecológica y abdominal 	Periodicidad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primeros dos años cada 3-6 meses ▪ Hasta cinco años cada 6-12 meses ▪ Posteriormente anual
Radiografía tórax TC abdomino-pélvica	Periodicidad: anual
Controles clínicos habituales	A partir del 5 año

1.8 Tratamiento recidiva

Tanto el tratamiento como el resultado dependen del sitio y grado de la recidiva (Piura B et al., 1993). La escisión radical de la recidiva localizada proporciona una tasa aproximada de supervivencia a 5 años de 56% cuando los ganglios regionales no están afectados (Hopkins MP et al., 1990).

Se emplea radioterapia paliativa en algunas pacientes. La radioterapia con o sin 5-FU puede tener un efecto curativo en algunas pacientes con una recidiva local pequeña (Miyazawa K et al., 1983; Russell AH et al., 1992; Thomas G et al., 1989). Cuando se presenta una recidiva local más de dos años después del tratamiento primario, un tratamiento que combina radioterapia y cirugía puede dar lugar a una tasa de supervivencia a 5 años de más de 50% (Podratz KC et al., 1983; Shimm DS et al., 1986).

Opciones de tratamiento estándar:

1. Escisión local amplia con o sin radiación en aquellas pacientes con recidiva local.
2. Vulvectomy radical y exenteración pélvica.
3. Radiación sincrónica y quimioterapia citotóxica con o sin cirugía (Russell AH et al., 1992).

En ausencia de RT previa se puede considerar la administración de radioterapia radical con la administración de quimioterapia concomitante; en caso de irradiación previa se puede realizar un rescate quirúrgico de carácter paliativo.

La recidiva vulvar (**Figuras 28 y 29**), sin la afectación ganglionar se puede tratar mediante resección con márgenes amplios (**Figuras 30, 31 y 32**) hasta la realización de una exenteración pélvica una vez descartada la afectación tumoral a distancia.



Figura 28. Recidiva local de cáncer de vulva tras escisión amplia



Figura 29. Recidiva local tras vulvectomy radical



Figura 30. Cierre tras resección de recidiva



Figura 31. Recidiva local tras escisión amplia



Figura 32. Recidiva local tras vulvectomía radical

La recidiva adenopática inguinal se aconseja tratarla con cirugía y/o radioterapia dependiendo de la irradiación previa (Oncoguía SEGO, 2010).

Para las pacientes con enfermedad metastática no hay una quimioterapia estándar ni otro tratamiento sistémico que sea eficaz.

Se han utilizados diferentes regímenes quimioterapicos con beneficios diferentes. La terapia con cisplatino y vinorelbina tras radioterapia en pacientes con enfermedad metastática llevó a una supervivencia libre de enfermedad de 10 meses. Otro estudio demostró la eficacia de la combinación de metotrexate, lomustina, bleomicina con un aumento de la supervivencia de 7,8 meses. Parece que la terapia que utilizaba como único agente el paclitaxel fue meno efectiva, con una supervivencia libre de enfermedad de solo 2,6 meses (Woelber L et al., 2011).

Dichas pacientes deberán ser consideradas candidatas para ensayos clínicos (Nacional Cancer Institute, 2011).

1.8 Factores implicados en la recurrencia

Se han estudiado ampliamente la distribución y las características de las recurrencias del cáncer de vulva. Hay múltiples análisis que valoran la localización de la recurrencia y su tiempo de aparición tras el tratamiento. El grupo ginecológico oncológico (GOG) condujo dos estudios prospectivos entre el 1983 y el 1990 con 143 pacientes valorando las características de las recurrencias. Al final del estudio 37 pacientes tuvieron una recidiva, de estas 21 a nivel vulvar y 12 a nivel ganglionar, el tiempo medio de recurrencia a nivel ganglionar fue de 7 meses con una supervivencia media tras la recurrencia de 9,4 meses, mientras que el tiempo medio de la aparición de la recurrencia y de la supervivencia a nivel vulvar fue mucho más larga (Stehman FB et al., 1996).

En otra revisión Berman observó recurrencias a nivel vulvar a los 22, 27, 62 y 74 meses tras el tratamiento y Burke a los 27, 33 y 69 meses. Estas observaciones concuerdan con el tiempo medio de recurrencia de 35,9 meses encontrado en el estudio de la GOG (Berman ML et al., 1989; Burke TW et al., 1990; Stehman FB et al., 1996). Tras estas observaciones parece que las recurrencias a nivel vulvar suelen aparecer más tardíamente y en general alejadas del sitio primario de la lesión y muchas de estas recurrencias parecen que en realidad son tumores primarios independientes. Mientras que la recurrencia a nivel ganglionar suele aparecer precozmente y cerca del sitio tratado (Stehman FB et al., 1996).

Los factores predictores de recurrencia más importantes son el estadio del tumor primario y la presencia de ganglios metastásicos, otros son el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión, la invasión del espacio linfovascular, la localización del tumor y las dimensiones de los márgenes libres quirúrgicos (Palaia I et al., 2011).

Un estudio multicéntrico italiano observó 187 recurrencias en 502 pacientes con cáncer de vulva (37,3%). La distribución de las recurrencias fue: 53,4 % perineal;

18,7% inguinal; 5,7% pélvica; 7,9% a distancia; 14,2% múltiples. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ligadas al sitio de la lesión primaria, ni se observó un aumento de recurrencias en los tumores localizados en línea media. Solo tres características se encontraron estadísticamente ligadas al riesgo de recurrencias: estadio >II ($P=0,029$), ganglios positivos por metástasis ($P=0,009$) e invasión del espacio linfovascular ($P=0,004$). La presencia de ganglios positivos es predictivo de recidivas múltiples y a distancia con una baja incidencia de recidivas locales perineales (27%) en comparación con los casos en los cuales los ganglios son negativos (57,5%) (Maggino T et al., 2000).

Chan en un análisis multivariante considera que el estadio, el diámetro del tamaño tumoral, los márgenes patológicos y >2 ganglios afectados son todos factores predictivos independientes para la recurrencias, mientras que factores histológicos como el grado de diferenciación y el espesor del tumor no están asociados a un aumentado riesgo de recidiva (Chan JK et al., 2007).

De todos los factores implicados en la recurrencia el único que se puede modificar es el margen quirúrgico libre durante la cirugía. Aunque el tamaño del margen libre todavía es objeto de debate entre los cirujanos ginecológicos.

La mayoría de los autores consideran seguro un margen microscópico libre de al menos de 8 mm para evitar el incremento de recidivas locales. De Hullu (De Hullu JA et al., 2002) observó que un margen macroscópico quirúrgico de 1 cm correspondía en un 50 % de los casos a un margen microscópico menor de 8 mm, por lo que la mayoría de autores recomiendan un margen quirúrgico de al menos 2 cm de tejido "sano" alrededor de la lesión (Burke TW, 1990; Heaps JM et al., 1990; Rouzier R et al., 2002, Chan JK et al., 2007; Palaia I et al., 2011.)

Palaia encuentra que un margen de 8 mm a nivel microscópico se obtiene con un margen a nivel macroscópico de 1 cm en el 83% de los casos, de 1,5 cm en 91% de los casos y de 2 cm en el 98% de los casos. En su estudio valora 135 pacientes, de estas 91 (67%) tenían márgenes quirúrgicos libres > de 8 mm a nivel microscópico y no tuvo ninguna recurrencia, concluyendo que los márgenes quirúrgicos laterales o profundos menores de 1 cm están asociados a mayor

número de recurrencias independientemente del abordaje quirúrgico utilizado y que se puede considerar como seguro 1 cm de margen (Palaia I et al., 2011).

Además observó que la concordancia entre el patólogo y el cirujano es del 90-100% cuando la lesión es una recidiva, mientras que es menor si la lesión es primaria. Una posible explicación es que la recidiva suele aparecer en tejido cicatricial y la fibrosis no está sujeta a encogimiento (Palaia I et al., 2011).

Woelber en contra no encontró un riesgo aumentado de recidivas, ni disminución de la supervivencia en las pacientes con márgenes < de 8mm. Analizó las tasas de recidivas en el subgrupo con márgenes < de 8mm que fue del 11,1% y las del subgrupo con márgenes > de 8mm donde fue del 10% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Woelber L et al., 2011).

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

Una reducción en la radicalidad quirúrgica en pacientes seleccionadas con cáncer de vulva podría llevar a una reducción de la morbilidad y a una clara mejoría estética sin afectar la seguridad oncológica, es decir, sin afectación de la tasa de recidiva de la enfermedad ni afectación de la supervivencia de esas pacientes.

2.2 Objetivos

Nuestro **objetivo principal** es analizar los factores predictivos de riesgo de recurrencia local con el fin de poder reducir la agresividad del tratamiento quirúrgico actual con un margen de seguridad apropiado.

Como **objetivos secundarios** se plantean:

- estudiar la supervivencia global a los 5 años y la tasa de recidiva a distancia del cáncer de vulva en nuestro medio en relación al tipo de tratamiento realizado.
- analizar los antecedentes personales que puedan estar relacionados con un riesgo aumentado de padecer cáncer de vulva y que puedan aumentar la tasa de recidivas, e identificar los síntomas de alarma para poder valorar una posible estrategia preventiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Tras la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario La Paz de Madrid con número de acta PI-1274, se realizó un estudio retrospectivo analizando las historias clínicas de todas las pacientes con cáncer de vulva diagnosticadas en dicho centro en el periodo comprendido entre enero 2000 y diciembre 2010. Se revisaron 96 casos, de los cuales se seleccionaron 87 (90,6%) correspondientes sólo a tumores epiteliales de vulva (OMS 2003). Además las pacientes con neoplasia intraepitelial o carcinoma microinvasivo fueron excluidas.

La estadificación empleada es la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (Pecorelli S, 2009). La valoración preoperatoria incluyó una exploración física general, hemograma, coagulación y bioquímica, radiografía del tórax a todas las pacientes y electrocardiograma en las pacientes mayores de 65 años. A todas las pacientes se le realizó exploración ginecológica, ecografía pélvica, citología cervical y urinaria si el tumor tenía afectación del meato uretral, colposcopia si citología anómala, vulvoscopia en casos seleccionados como la posibilidad de lesiones satélite, resonancia magnética y/o TC abdomino-pélvico, PET y gammagrafía ósea en los estadios avanzados (>II), además de rectoscopia y cistoscopia en los casos de sospecha de afectación rectal y vesical respectivamente.

Se realizó profilaxis antibiótica intraoperatoria con unidosis de Amoxicilina-Clavulanico 1g i.v.

En la cirugía que incluía linfadenectomía inguinal se colocaron en todas las pacientes drenajes tipo Blake o Redón y vendaje compresivo de rutina. Durante los primeros 3-5 días postoperatorios las pacientes fueron tratadas profilácticamente con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina sódica 40 mg/0,4ml) subcutánea. El seguimiento de las pacientes consistió en exploración física general y ginecológica en los primeros dos años cada 3-6 meses y cada 6-12 meses hasta los 5 años, posteriormente se prolongó a visitas anuales añadiendo la realización de TC a la exploración.

Las intervenciones realizadas incluyeron: vulvectomía radical con o sin linfadenectomía inguinal (uni o bilateral), hemivulvectomía radical, vulvectomía simple o escisión amplia de la lesión dependiendo de la extensión de la enfermedad.

La vulvectomía radical se define como la escisión de la piel completa vulvar y del tejido subcutáneo hasta la fascia lata (**Figura 33**).

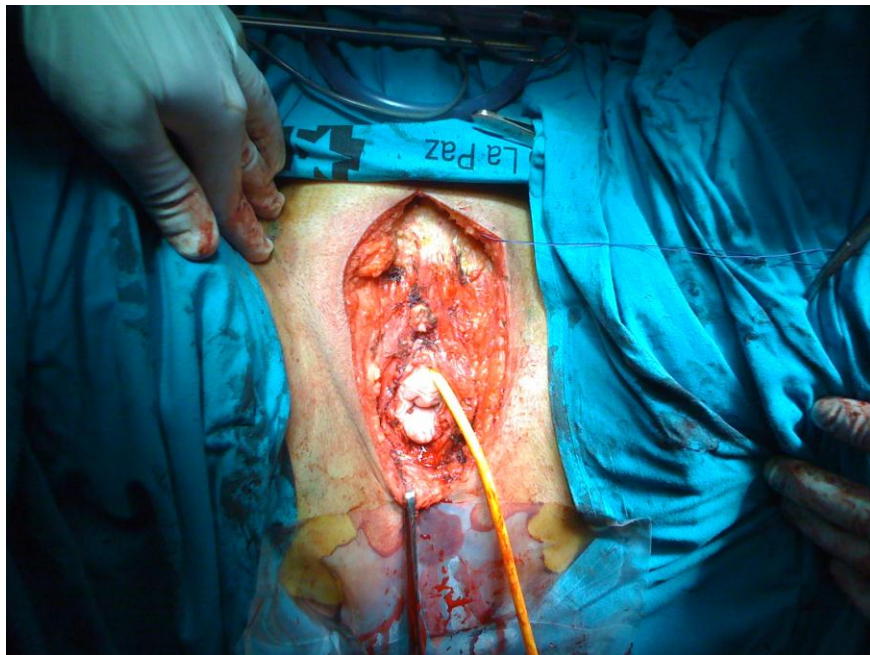


Figura 33 .Vulvectomía radical

La vulvectomía simple es similar, pero con la preservación de cantidades variables de piel vulvar y de tejido subcutáneo (**Figura 34**).

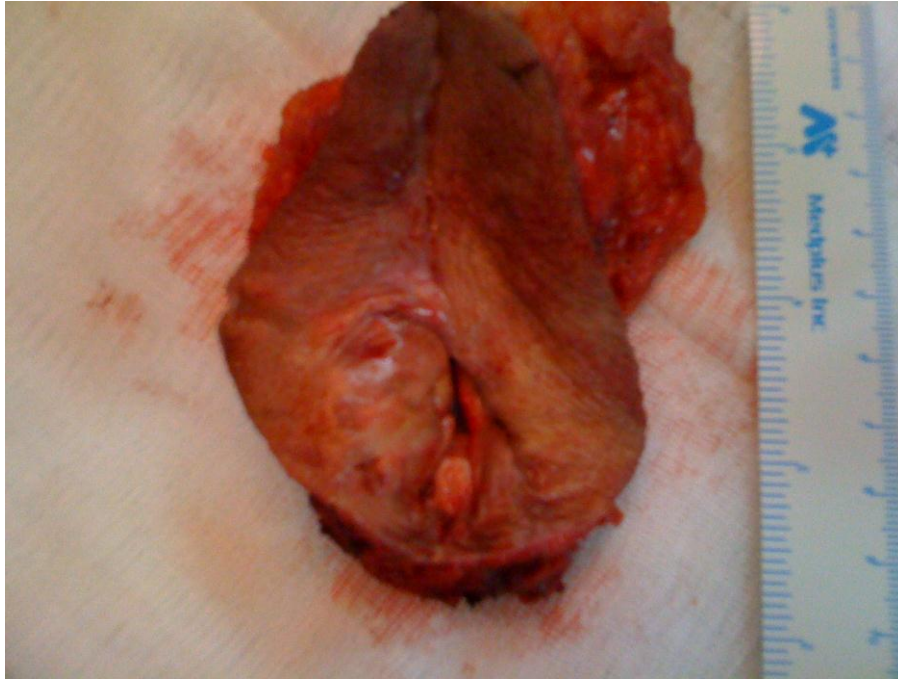


Figura 34. Pieza quirúrgica de vulvectomía simple

La hemivulvectomía radical es la extirpación de la piel vulvar y del tejido subcutáneo hasta la fascia lata en el lado afectado.

La escisión amplia es la extirpación del tumor, con un margen circunferencial tumoral libre de al menos un centímetro.

La biopsia selectiva de ganglio centinela se realizó en 19 (19/55) de las pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva con infiltración > de 1 mm, con tamaño < de 4 cm, exploración inguinal negativa o ganglios inguinales < 1,5 cm en el estudio de imagen (TC, RM).

La técnica del ganglio centinela se realizó tras la inyección peritumoral subdérmica en cuatro puntos (0,1 ml-0,5 mCi en cada punto de inyección) de Tc99 el día previo a la cirugía con una dosis de 74 MB-2 mCi y un volumen total de 0,4 ml; tras la cual se realizó una gammagrafía planar y un SPEC-TC. El mismo día de la intervención en quirófano se realizó la inyección de Azul de Metileno peritumoral subdérmica en cuatro puntos (0,1 ml en cada punto de inyección) con un volumen total de 0,4 ml en inducción anestésica.

Tras la identificación de los ganglios centinela se enviaron para estudio anatomopatológico intraoperatorio con hematoxilina-eosina, para luego realizar la ultraestadificación de forma diferida.

La linfadenectomía inguinal fue realizada según la técnica “clásica” (incluyendo ganglios inguinales superficiales y profundos). La radioterapia adyuvante del lecho quirúrgico se realizó en las pacientes con márgenes anatomopatológicos afectados o cuando el tumor se extendía a uretra o ano, la radioterapia pélvica se llevó a cabo en las pacientes con más de un ganglio metastásico con dosis cumulativa media de 50,4 Gy.

La pieza quirúrgica fue examinada tras la fijación en formalina. La distancia de los márgenes se determinó a partir de secciones de tejidos teñidos con hematoxilina-eosina. Para garantizar una medición precisa, se realizaron múltiples secciones en el margen más cercano a la lesión. El borde libre del tumor más cercano se determinó tomando en cuenta los márgenes patológicos tanto en el tejido profundo (basal) como en el periférico.

El término “margen quirúrgico” se refiere a la distancia entre la lesión y la incisión quirúrgica, que corresponde a tejido libre de enfermedad.

En este trabajo el término ganglios positivos se refiere a la presencia de metástasis tumoral en los mismos.

Análisis Estadístico

Los datos distribuidos conforme a una curva normal, se presentan como media \pm DS e intervalo de confianza; mientras que los datos asimétricos se presentan como mediana y rango. Las variables categóricas se presentan como valores absolutos y porcentaje. Para la realización del contraste de hipótesis en las variables continuas se usó el test de T-student; y en las comparaciones de variables categóricas se empleó la prueba de Chi Cuadrado. El error alfa se fijó en el 5% considerando por lo tanto el límite de la significación estadística $p \leq 0.05$. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis y de Fisher para calcular la correlación entre distancia del margen y los otros parámetros clínico-patológicos. Se realizaron las curvas de supervivencia de

Kaplan-Meier y el test de Mantel-Cox para examinar la relación entre los márgenes y la supervivencia.

La supervivencia fue calculada para todas las pacientes desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del fallecimiento o la fecha del último contacto. Fue considerada recurrencia la aparición del tumor en una nueva localización tras tratamiento con intención curativa y un periodo libre de enfermedad mínimo de 6 meses.

4

RESULTADOS

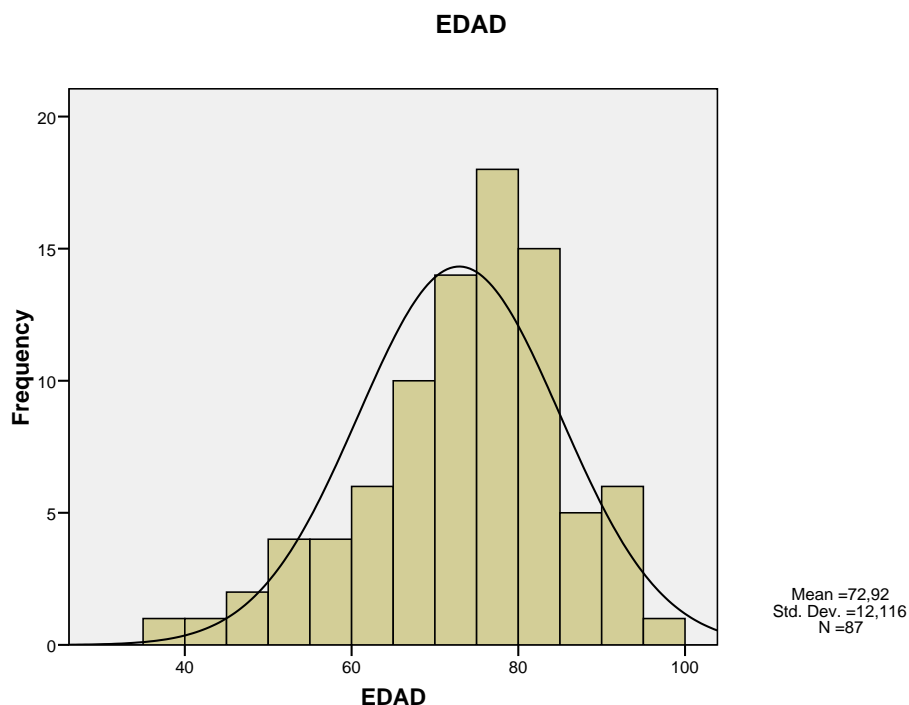
4. RESULTADOS

Tras la revisión de las historias de los 96 casos de cáncer de vulva diagnosticados en el Hospital Universitario La Paz de Madrid entre Enero de 2000 y Diciembre de 2010, se seleccionaron los 87 (90.6%) correspondientes a tumores epiteliales de vulva (OMS 2003). Los 9 excluidos (9.4%) correspondieron a 4 melanomas, 3 sarcomas, 1 tumor granular y 1 tumor mesenquimal gastrointestinal.

4.1 Estadística descriptiva

La edad media de las 87 pacientes fue de 72.9 ± 12.1 años de edad. 83 (95.4%) de ellas eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico, con una edad media de la última regla de 49.3 ± 4.2 años (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Distribución de la edad al diagnóstico

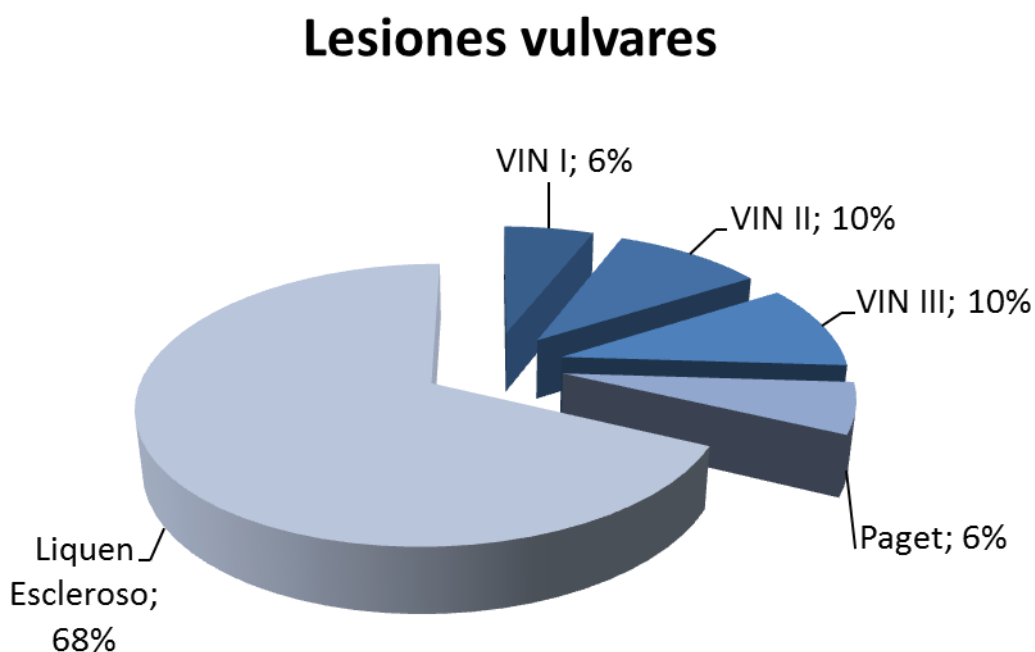


Entre los antecedentes destacan que 7 (8%) eran fumadoras habituales y la gran mayoría eran multíparas con sólo 7 pacientes (8%) nulíparas. La media de hijos fue de 2.9 ± 2.1 .

Además 58 (66.7%) refirieron algún problema cardiovascular y 21 (24.1%) algún problema relacionado con inmunosupresión: 16 de ellas padecían diabetes mellitus, 2 artritis reumatoides, 1 era HIV positivo, 1 VHC positivo y la última padecía siringomielia.

Con respecto a los antecedentes de patología cervical o vulvar encontramos: 54 pacientes (62.1%) sin antecedentes; 31 (35.6%) con patología vulvar previa (**Gráfico 2**) y 2 (2.3%) con patología cervical previa: un carcinoma cervical tratado hace 40 años sin recaídas y un CIN III.

Gráfico 2. Antecedentes de patología vulvar

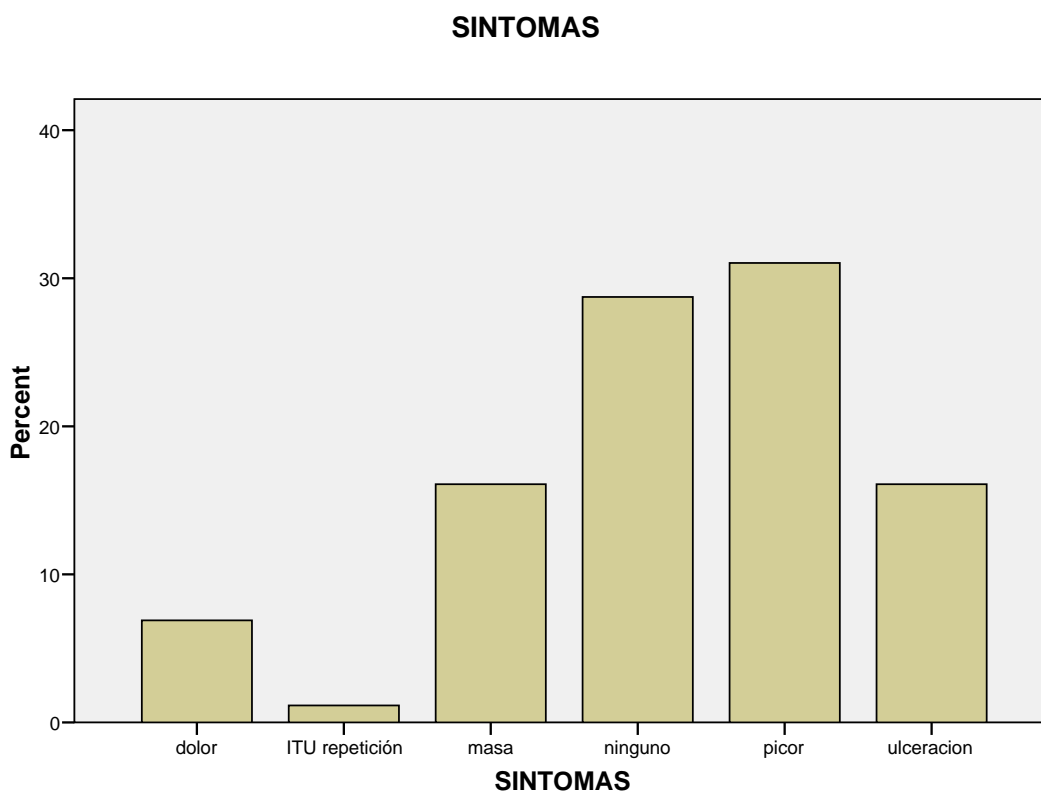


Con respecto al diagnóstico, la sintomatología (**Tabla V, Gráfico 3**) por la que acudieron fue la siguiente:

Tabla V: Sintomatología

	Frecuencia	Porcentaje
Picor	27	31,0
Asintomática	25	28,7
Ulceración	14	16,1
Masa	14	16,1
Dolor	6	6,9
ITU repetición	1	1,1
Total	87	100,0

Gráfico 3. Distribución respecto a los síntomas



A 8 (9.2%) pacientes se les realizó vulvoscopy. A 20 (23%) se les realizó una ecografía ginecológica, a 39 (44.8%) un TC, a 7 (8%) una resonancia magnética y a 2 (2.2%) un PET-TC.

La tasa de pacientes sintomáticas por cuartiles etarios fue de 72.7% en el primer cuartil (hasta 67 años inclusive), 70.8% en el segundo (de 68 a 75 años), 66.6% en el tercero (76 a 81 años) y del 75 % en pacientes de más de 81 años. Sin embargo la tasa de vulvoscopy realizadas en estas pacientes fue de 9.1%, 4.2%, 15% y 9.5% respectivamente con diferencias que no fueron significativas entre los grupos de edad ($p=0.67$).

Con respecto a las características clínicas de las lesiones encontramos lo siguiente:

1. Numero de las lesiones (**Tabla VI**):

Tabla VI: NUMERO DE LAS LESIONES

	Frecuencia	Porcentaje
1	63	72,4
2	14	16,1
3	6	6,9
4	3	3,4
>4	1	1,1
Total	87	100,0

2. Tamaño de las lesiones: las lesiones tuvieron un tamaño medio de 35.4 ± 18.6 mm de diámetro mayor, de ellas el 51,7% afectaban a la línea media.

3. Exploración inguinal: la exploración inguinal fue positiva en el 41.4% de pacientes. Cuando comparamos la tasa de positividad con la afectación de las lesiones de la línea media, vemos que en las pacientes con afectación de la línea media la positividad inguinal es significativamente mayor (62.2% vs 19%, $p > 0.001$).

Lo mismo ocurre al comparar los tamaños tumorales en relación a la positividad inguinal en la exploración, en las pacientes con exploración positiva el tamaño medio fue significativamente mayor que en aquellas sin ganglios inguinales palpables (42.4 ± 18.2 mm vs. 30.4 ± 17.5 mm, $p = 0.003$).

La mediana de tiempo transcurrido desde la primera consulta hasta el tratamiento fue de 19 días (rango 2 – 65 días).

Las intervenciones realizadas y las características de las mismas fueron:

Tabla VII: TIPO CIRUGIA

Tipo cirugía	n	%	Ganglio centinela	Linfadenec-tomía	Recons-trucción	Duración min. (media ± DE)
Escisión amplia	26	29,9	39.1%	26.1%	8.7%	93.8 ± 50.2
Vulvectomía simple	8	9,2	12.5%	0%	0%	118.6 ± 31.8
Hemivulvectomía radical	2	2,3	0%	100%	0%	155 ± 35.4
Vulvectomía radical	51	58,6	17.6%	92.2%	3.9%	179.3 ± 46.9
Total	87	100,0				

El tiempo operatorio fue significativamente distinto en función de la cirugía realizada ($p=0.01$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la pérdida sanguínea según el tipo de cirugía ($p=0.14$).

Se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela 19 pacientes (21.8%), de los cuales resultaron positivos el 21.1%, todos ellos homolaterales a la lesión.

Se realizó linfadenectomía inguinal a 55 pacientes (63.2%), a 7 de ellas (12.7%) unilateral y a 48 (87.3%) bilateral. La gran mayoría de ellas con incisiones independientes 49 (89.1%). Al 98.2% de las pacientes con linfadenectomía inguinal

se les colocó drenaje. De las 55 pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía solo 43 continuaron el seguimiento (22% pérdidas).

A 35 pacientes (40,2%) se administró radioterapia (con ganglios inguinales positivos) con una dosis media de 50.4 Gy, 34 de localización pélvica e inguinal y a una exclusivamente en el lecho quirúrgico por comorbilidad. Se administró quimioterapia adyuvante basada en esquemas de cisplatino a 3 pacientes (3.4%) sin efectos secundarios llamativos.

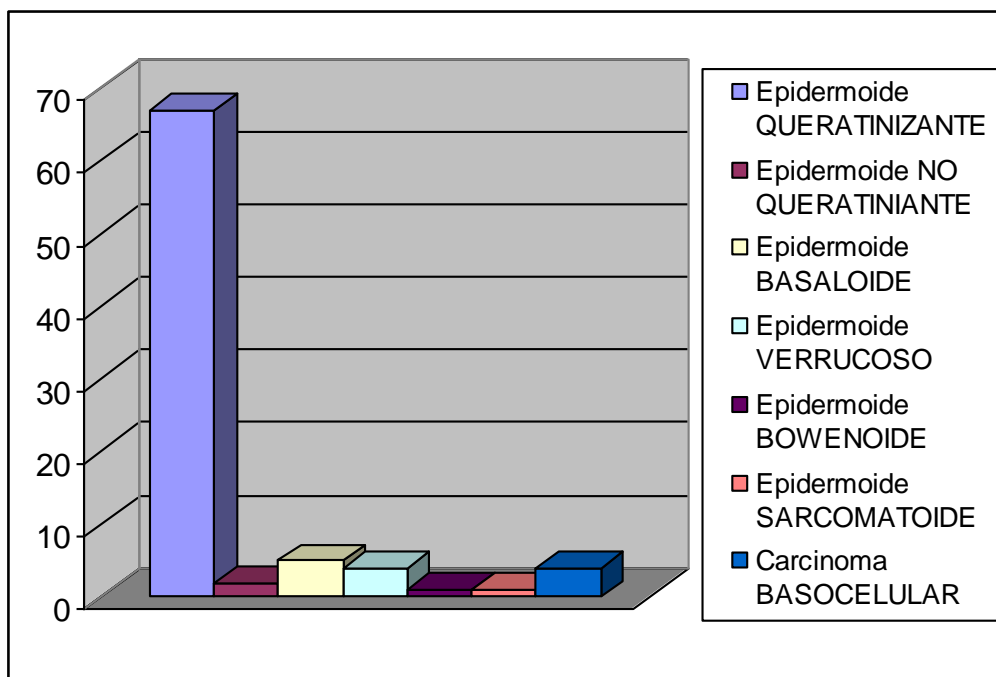
La media de estancia hospitalaria fue de 20.9 ± 11.9 días. Estancias largas probablemente debido a que 36 pacientes (41.4%) presentaron algún tipo de complicación postoperatoria. La media de tiempo desde la cirugía hasta la aparición de algún evento fue de 11.2 ± 7.2 días. De todas las complicaciones, 31 (86.1%) fueron de aparición precoz.

La compilación más frecuente fue la dehiscencia de la herida quirúrgica que se observó en 22 pacientes y la asociación de seroma e infección en otros 9 casos. Otras complicaciones fueron 1 hemorragia posquirúrgica, 2 necrosis tisulares del colgajo de reconstrucción, 1 paciente requirió transfusión por anemia, y se observó 1 linfedema de miembro inferior.

En relación al estudio anatomopatológico de las piezas, conforme a la clasificación de la OMS de 2003 de los tumores epiteliales de vulva (OMS 2003) encontramos: 84 (96.6%) tumores escamosos, 1 (1.1%) tumor glandular y 2 (2.3%) tumores dependientes de anejos cutáneos.

De entre los tumores escamosos se observaron: 67 queratinizantes o simples, 2 no queratinizantes, 5 tipo basaloides, 4 verrucosos, 1 Bowenoide o condilomatoso, 1 sarcomatoide y 4 carcinomas basocelulares (**Gráfico 4**).

Gráfico 4. Distribución de las lesiones según subtipo histológico



El único tumor glandular observado correspondió a una Enfermedad de Paget y de los tumores de anejos encontramos 1 tumor de glándula sudorípara y 1 carcinoma sebáceo.

El tamaño tumoral medio fue de 35.1 ± 22.8 mm, con una invasión estromal de 7.7 ± 6.6 mm. La media de distancia de margen libre en la pieza quirúrgica fue de 16.8 ± 10.5 mm. Un 10.3% presentaron invasión del espacio linfovascular y en cuanto al grado celular fue G1 en el 54.5%, G2 28.6% y G3 el 16.9%.

La media de ganglios extraídos en las linfadenectomías de media fue de 13.5 ± 6.3 ganglios. 33 pacientes (37.9% del total) tuvieron ganglios positivos, con una media de 1.6 ± 2.3 ganglios positivos. De ellos el 42.1% fueron positivos bilateralmente, 52.6% en el lado homolateral y 5.3% en el lado contralateral.

El estadificación tumoral acorde a la clasificación FIGO 2009 fue:

Tabla VIII: ESTADIO FIGO (S. Pecorelli, 2009)

Estadio FIGO		Frecuencia	Porcentaje (%)
Perdidos		2	2,3
Válidos	I A	8	9,2
	I B	27	31,0
	II	12	13,8
	III A	11	12,6
	III B	17	19,5
	III C	6	6,9
	IV A	2	2,3
	IV B	2	2,3
	Total	87	100,0

La media de seguimiento fue de 32.3 ± 30.7 meses desde la cirugía con un 25% de pacientes seguidas durante más de 5 años. Observamos un 64.4% (56 pacientes) de pacientes libres de enfermedad en la última revisión, 18.4% (16 pacientes) de pacientes vivas con enfermedad y un 17.2% (15 pacientes) de mortalidad, de ellas 2 murieron por otras causas y 13 por la enfermedad maligna de la vulva.

Del total de pacientes, 31 (35.6%) tuvieron una recidiva local y 7 (8%) tuvieron metástasis a distancia. La mediana de tiempo desde la cirugía hasta la aparición de recidiva local fue de 10 meses (rango 1-114) y para la aparición de metástasis a distancia de 5 meses (rango 1-114).

De las recidivas locales 8 (25.8%) fueron inguinales y el resto en la región vulvo-perineal. Las metástasis fueron 2 pulmonares, 2 en vasos femorales, 2 en ganglios pélvicos y 1 en ganglios paraaórticos.

De las 31 recidivas locales, 19 (61.3%) fueron tratadas con escisión quirúrgica, 8 (25.8%) con tratamiento radioterápico y 4 (12.9%) con quimioterapia.

De las 7 metástasis sólo una fue susceptible de cirugía seguida de RT y de QT. El resto se trató de forma paliativa con radio o quimioterapia.

4.2 Estadística analítica

Para el análisis de la tasa de recidivas según el rango de edad se ha dividido a las pacientes por cuartiles etarios según se ha descrito anteriormente. No existieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recidiva local para ninguno de los grupos de edad ($p=0.43$), aunque parece que en las pacientes mayores de 81 años la tasa de recidiva es ligeramente mayor (38.1% frente al 34.8% del resto de pacientes). De hecho al comparar la edad media de las pacientes con recidiva local con las que no recidivaron vemos una edad algo superior en el primer grupo sin alcanzar significancia estadística (74.2 ± 10.1 años vs. 70.8 ± 12.9 años, respectivamente; $p=0.24$), (**Tabla IX**).

Tabla IX: Relación entre la edad y el tipo de cirugía ($P=0.32$)

Edad	TIPO CIRUGIA		
	vulvectomy radical	vulvectomy simple	recidiva
≤81 años	62,1%	7,6%	34,8%
>81 años	47,6%	14,3%	38,1%

En cuanto al índice de masa corporal se encontró una tendencia a ser mayor la media de IMC entre las pacientes que recidivaron ($29.9 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$) frente a las que no ($26.9 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$) con una $p=0.056$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) en las tasas de recidivas en cuanto al hábito tabáquico, el estatus menopáusico y los antecedentes de enfermedad cardiovascular (Tabla X, XI, XII).

Tabla X: HABITO TABAQUICO

		RECURRENCIA LOCAL			Total
		perdidos	no	si	
FUMADORA		1	3	0	4
	%	25,0%	75,0%	0,0%	100,0%
No	#	18	27	31	76
	%	23,7%	35,5%	40,8%	100,0%
Sí	#	0	7	0	7
	%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Total	#	19	37	31	87
	%	21,8%	42,5%	35,6%	100,0%

Tabla XI: ESTATUS MENOPAUSICO

			RECURRENCIA LOCAL			Total
			perdidos	no	si	
MENOPAUSIA	no	#	2	2	0	4
		%	50,0%	50,0%	0,0%	100,0
	si	#	17	35	31	83
		%	20,5%	42,2%	37,3%	100,0
Total		#	19	37	31	87
		%	21,8%	42,5%	35,6%	100,0

Tabla XII: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

			RECURRENCIA LOCAL			Total
			perdidos	no	si	
ENF.CV	perd		0	2	0	2
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	no	#	8	10	9	27
		%	29,6%	37,0%	33,3%	100,0%
	si	#	11	25	22	58
		%	19,0%	43,1%	37,9%	100,0%
Total			19	37	31	87
		%	21,8%	42,5%	35,6%	100,0%

Tampoco encontramos diferencias en las tasas de recidivas locales en cuanto a la situación de inmunodepresión ($p=0.37$), (Tabla XIII).

Tabla XIII: Inmunodepresión

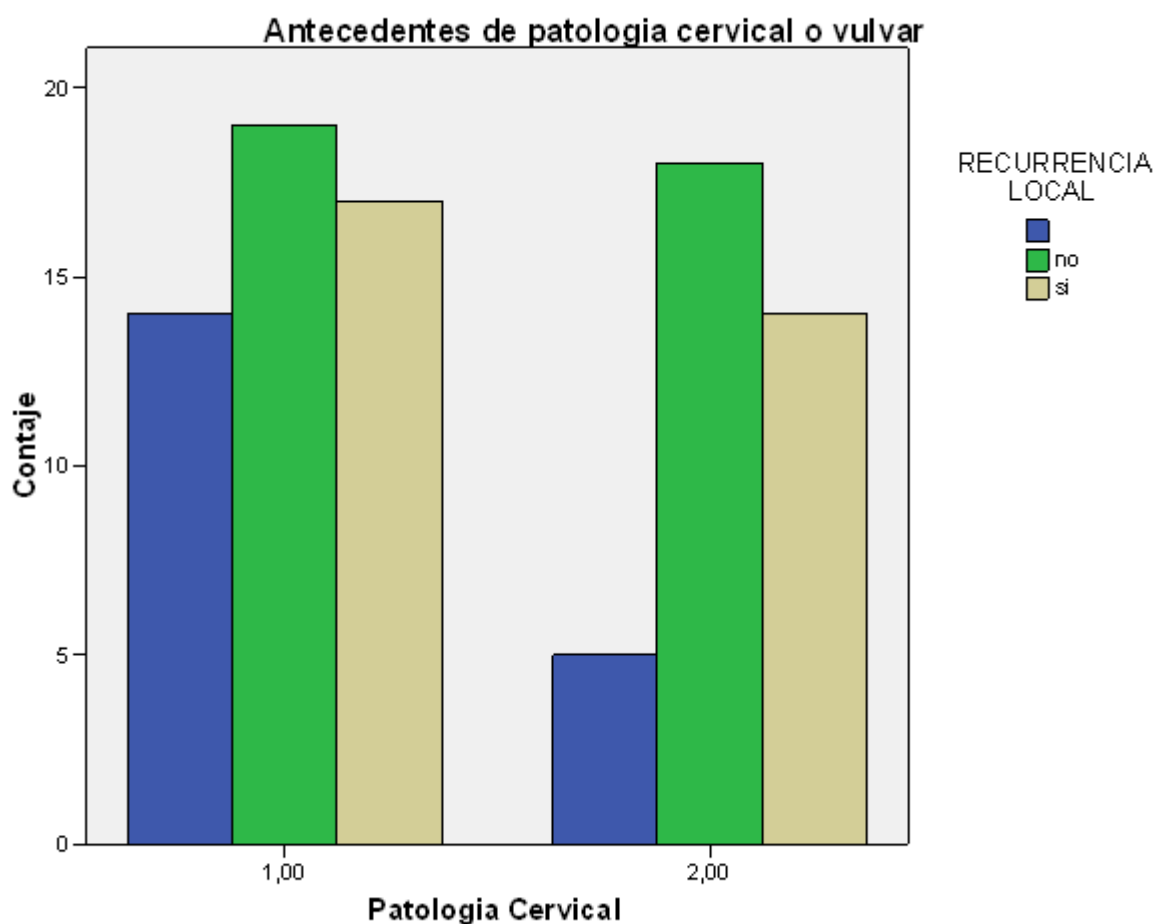
			RECURRENCIA LOCAL			Total
			perdidos	no	si	
Inmunodepresión	NO	#	16	29	21	66
		%	24,2%	43,9%	31,8%	100,0%
	SI	#	3	8	10	21
		%	14,3%	38,1%	47,6%	100,0%
Total		#	19	37	31	87
		%	21,8%	42,5%	35,6%	100,0%

No hubo diferencias en las tasas de recidiva local en relación a los antecedentes de patología cervical o vulvar ($p=0.25$), (Tabla XIV, Gráfico 5).

Tabla XIV: PATOLOGIA CERVICAL O VULVAR

			RECURRENCIA LOCAL			Total
			Perdidos	no	si	
Pat. Cervical	NO	#	14	19	17	50
		%	28,0%	38,0%	34,0%	100,0%
	SI	#	5	18	14	37
		%	13,5%	48,6%	37,8%	100,0%
Total		#	19	37	31	87
		%	21,8%	42,5%	35,6%	100,0%

Gráfico 5. Relación entre patología cervical o vulvar y recurrencia local



Observamos una media de edad de menopausia más tardía en las pacientes que recidivaron (50.6 ± 3.9 vs. 48 ± 4.3 años; $p=0.03$); además también fue superior la media de número de hijos entre las pacientes que recidivaron (3.6 ± 2.1 vs. 2.7 ± 1.7 hijos; $p=0.018$).

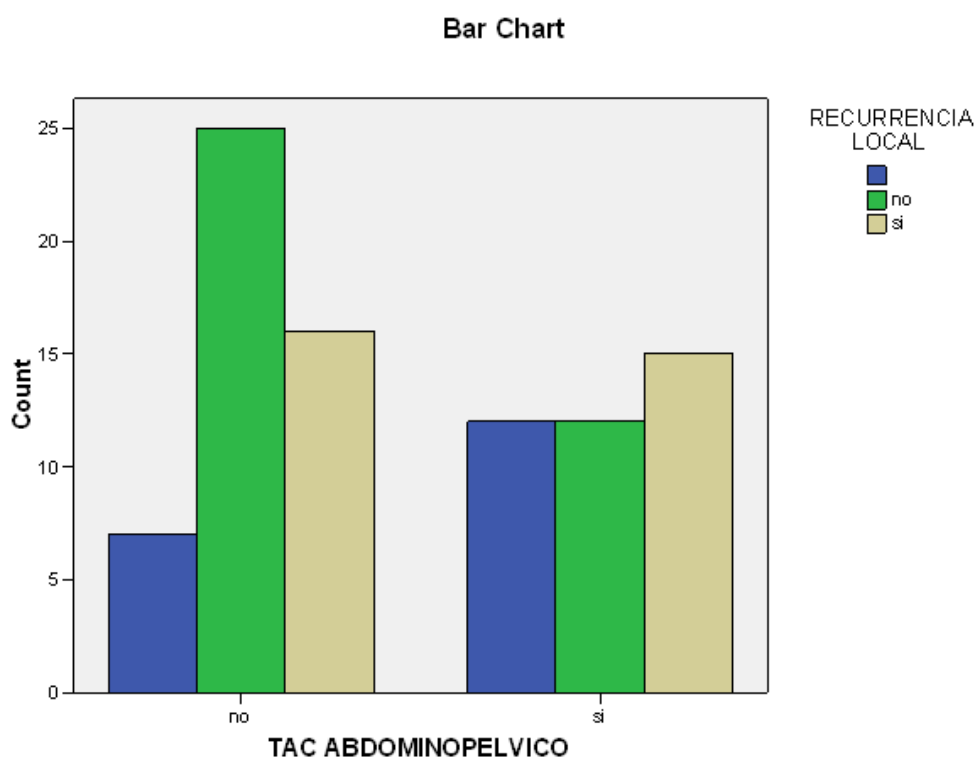
En análisis de las recidivas locales conforme a las pruebas diagnósticas y sintomatología observada fueron las siguientes (**Tabla XV**).

Tabla XV: Relación entre recidivas y pruebas diagnosticas

Pruebas realizadas	Recidivas Locales			P
	Perdidos	NO	SI	
Presencia de síntomas	25.8 %	43.5 %	30.6 %	0.21
Colposcopia/Vulvoscopia	25 %	50 %	25 %	0.80
Ecografía	35 %	30 %	35 %	0.22
TC	30.8 %	30.8 %	38.5 %	0.08
Resonancia magnética	28.6 %	42.9 %	28.6 %	0.88

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la realización de pruebas diagnósticas, excepto en la realización de TC que pareció ser un 7.7% más frecuente en las pacientes que recidivaron (**Gráfico 6**).

Gráfico 6. Distribución de la recurrencia local en función de la realización del TC abdominopelvico.



Al explorar las características de las lesiones con respecto a las recidivas encontradas observamos diferencias estadísticamente significativas en el tamaño medio de las lesiones, con 28.9 ± 12.1 mm en las pacientes que no recidivaron frente a 37.6 ± 21.3 mm en las que sí lo hicieron ($p=0.05$). El número de lesiones parece no influir en la tasa de recidiva, encontramos una media de número de lesiones similar en ambos grupos: 1.2 ± 0.5 lesiones de media en las no recidivaron frente a 1.5 ± 0.9 lesiones en el grupo que recidivaron ($p=0.15$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidivas locales en las pacientes con lesión única frente a lesiones múltiples (42% vs. 55.6%; $p=0.32$) aunque parece haber una tendencia a ser más elevada en el grupo de lesiones múltiples.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidivas en cuanto a la afectación de la línea media (**Tabla XVI**) y a la clínica inguinal positiva (**Tabla XVII**).

Tabla XVI: Relación entre la afectación de la línea media y la tasa de recidivas (Chi cuadrado: 0.217; $p=0.64$)

			RECIDIVA LOCAL		Total
			NO	SI	
AFECTACIÓN LINEA MEDIA	no	#	17	16	33
		%	51,5%	48,5%	100,0%
	si	#	20	15	35
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Total		#	37	31	68
		%	54,4%	45,6%	100,0%

Tabla XVII: Relación entre la exploración inguinal y las recidivas (Chi cuadrado: 0.001; p=0.98)

			RECIDIVA LOCAL		Total
			NO	SI	
EXPL	Negat.	#	24	20	44
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Posit.	#	13	11	24
		%	54,2%	45,8%	100,0%
Total		#	37	31	68
		%	54,4%	45,6%	100,0%

Con respecto al tratamiento efectuado no se encontraron diferencias en cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, tampoco con respecto al tiempo de cirugía ni la pérdida de sangre estimada (**Tabla XVIII**).

Tabla XVIII: Relación entre el tiempo hasta la cirugía, la duración de la cirugía y la pérdida hemática

Variables	Recidivas Locales		
	NO	SI	P
(media \pm DS)			
Tiempo hasta el tratamiento (días)	19.2	24.8 \pm 17.6	0.15
Duración cirugía (min.)	135.2	155.8 \pm 62.8	0.21
Pérdida estimada de sangre (cc.)	250 \pm	312.5 \pm 201.6	0.59

No se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas en el tipo de cirugía realizado (**Gráfico 7, Tabla XIX**).

Gráfico 7. Distribución de las recidivas locales según el tipo de cirugía realizado.

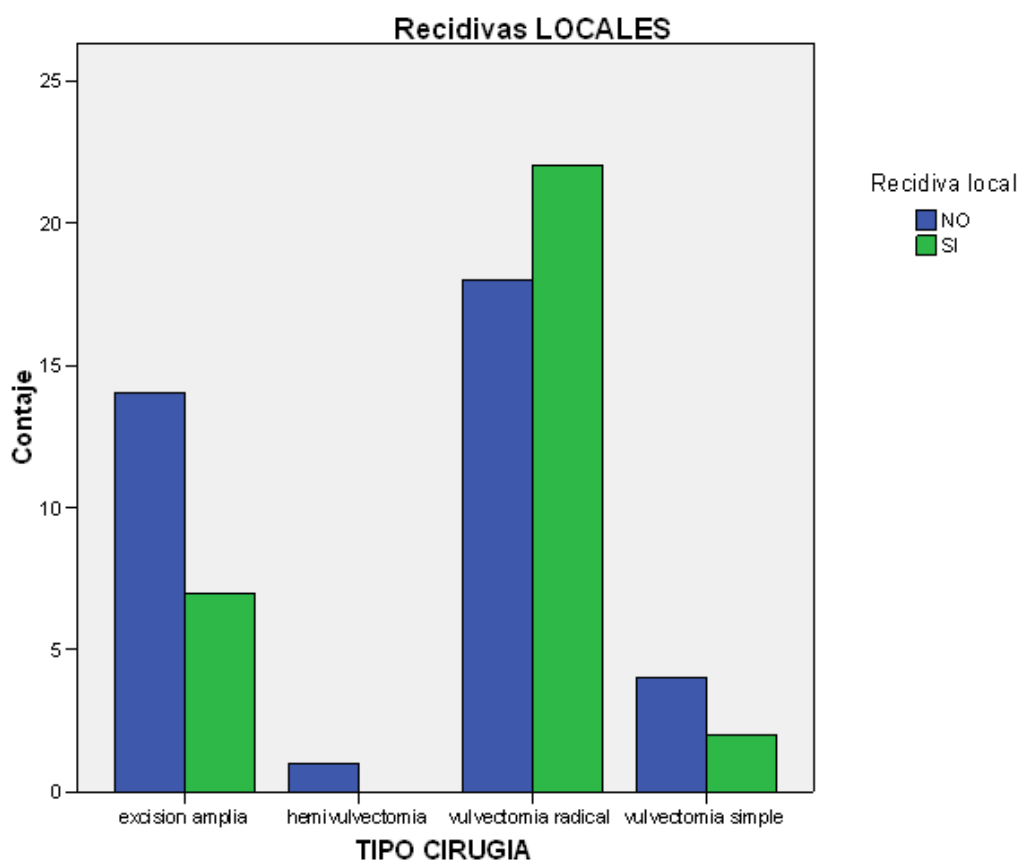


Tabla XIX: Relación entre las recidivas y el tipo de cirugía

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	
TIPO	escisión amplia	#	14	7	21
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	hemivulvectomía	#	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	vulvectomía radical	#	18	22	40
		%	45,0%	55,0%	100,0%
	vulvectomía simple	#	4	2	6
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Total		#	37	31	68
		%	54,4%	45,6%	100,0%

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas ($P=0.27$), vemos que existe cierta diferencia en la tasa de recidiva entre las pacientes a las que se les realizó una vulvectomy radical (55%) frente a las de vulvectomy simple (33.3%), probablemente debido a la enfermedad inicial.

Se observan diferencias significativas con respecto al tipo de tratamiento según el estadio FIGO (Pecorelli S et al., 2009).

El 75% de las pacientes a las que se realizó vulvectomy simple se encontraban en el 75% en estadios iniciales (FIGO I-II) y a las que se realizó vulvectomy radical el 47.1% eran estadios iniciales ($p>0.001$).

No hubo diferencias en las pacientes a las que se les realizó ganglio centinela frente a las que no, que tuvieron una tasa del 47.1% vs 45.1% de recidivas respectivamente ($P=0.88$). Pero en cambio sí las hubo en cuanto al resultado del mismo (**Tabla XX**).

Tabla XX: Relación entre ganglio centinela y recidivas ($P=0.043$. Diferencias estadísticamente significativas)

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	1,00
GANGLIO CENTINELA	Negat.	#	9	5	14
		%	64,3%	35,7%	100,0%
	Posit.	#	0	3	3
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		#	9	8	17
		%	52,9%	47,1%	100,0%

Esto se relaciona directamente con la estadificación tumoral ya que las pacientes con ganglio centinela positivo estaban todas en un estadio avanzado de la enfermedad de modo significativo (**Tabla XXI**).

Tabla XXI: Relación entre ganglio centinela y estadificación FIGO 2009 (P=0.005. Diferencias estadísticamente significativas)

			ESTADIO FIGO (2009)					Total
			I A	I B	II	III A	III B	
GANGLIO CENTINELA	Neg.	#	2	6	6	0	1	15
		%	13,3%	40,0%	40,0%	0,0%	6,7%	100,0
	Pos.	#	0	0	0	2	2	4
		%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0
Total		#	2	6	6	2	3	19
		%	10,5%	31,6%	31,6%	10,5%	15,8%	100,0

En cambio no hubo significación con respecto al porcentaje de linfadenectomías inguinales (Tabla XXII):

Tabla XXII: Relación entre la realización de linfadenectomía y la recurrencia local

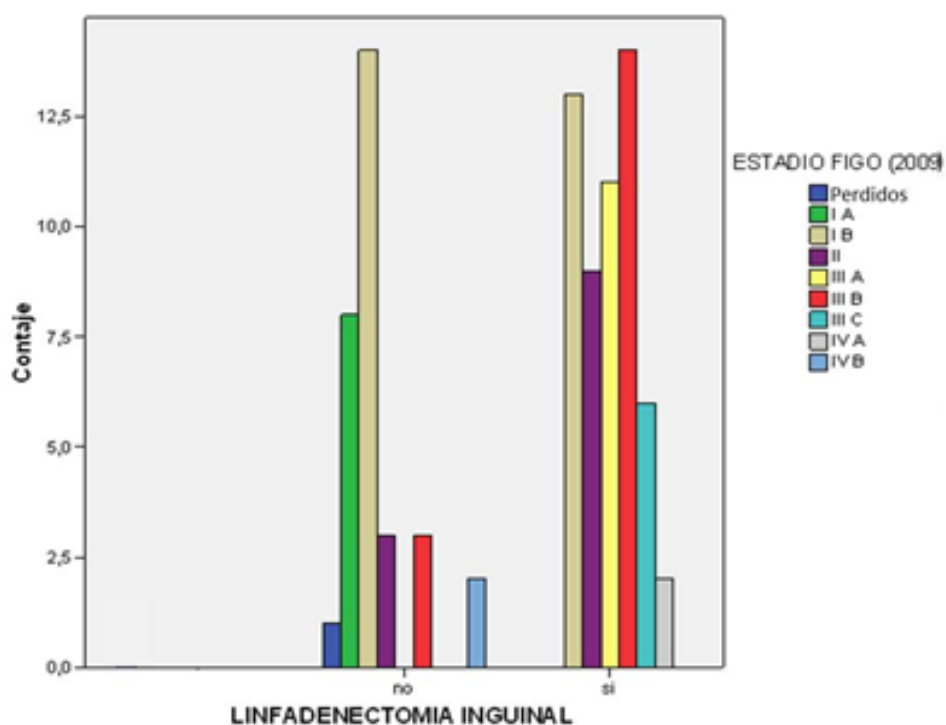
			Recurrencia local		Total
			NO	SI	
LINFADENECTOMÍA INGUINAL	no		17	8	25
		%	68,0%	32,0%	100,0%
	si		20	23	43
		%	46,5%	53,5%	100,0%
Total			37	31	68
		%	54,4%	45,6%	100,0%

Observamos una tendencia al aumento de recidivas en las pacientes a las que se les realizó una linfadenectomía inguinal con una $P=0.086$. Encontrando una asociación fuerte con la estadificación tumoral (**Tabla XXIII, Gráfico 8**):

Tabla XXIII: Relación entre la LINFADENECTOMÍA INGUINAL y el ESTADIO FIGO (2009) (Significación estadística: $p<0.001$)

		ESTADIO FIGO (2009)									Total
		Perd.	I A	I B	II	III A	III B	III C	IV A	IV B	
LINF. INGUINAL											
no	#	1	8	14	3	0	3	0	0	2	31
	%	3,2%	25,8%	45,2%	9,7%	,0%	9,7%	,0%	,0%	6,5%	100,0%
si	#	0	0	13	9	11	14	6	2	0	55
	%	0,0%	0,0%	23,6%	16,4%	20,0%	25,5%	10,9%	3,6%	0,0%	100,0%

Gráfico 8. Distribución de las linfadenectomias inguinales según la estadificación de la FIGO (2009).



La lateralidad de las linfadenectomías realizadas si se relacionó con la tasa de recidiva local (**Tabla XIV**):

Tabla XXIV: Relación entre la Lateralidad de la Linfadenectomía inguinal y las recidivas

			Recurrencia total		Total
			NO	SI	
Linf. ing.	unilateral	#	1	6	7
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	bilateral	#	19	17	36
		%	52,8%	47,2%	100,0%
Total		#	20	23	43
		%	46,5%	53,5%	100,0%

Las pacientes con linfadenectomía unilateral recidivaron localmente casi el doble que las que tenían bilateral ($p=0.062$).

Sin embargo no se encontraron diferencias en las tasas de recidivas locales en relación al tipo de incisión de las linfadenectomías, a la colocación de drenajes ni a la presencia de reconstrucción o no.

Ni tampoco en cuanto a los días de hospitalización ni a la presencia de complicaciones postoperatorias inmediatas ni tardías.

Si se encontró una tasa más elevada de recidivas en las pacientes que recibieron tratamiento radioterápico (**Tabla XXV**):

Tabla XXV: Relación entre Radioterapia y recidivas locales (P=0.038)

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	
RT	no	#	27	15	42
		%	64,3%	35,7%	100,0%
	si	#	10	16	26
		%	38,5%	61,5%	100,0%
Total		#	37	31	68
		%	54,4%	45,6%	100,0%

Tabla XXVI: Relación entre las Recidivas Locales y el ESTADIO FIGO (2009)

		ESTADIO FIGO (2009)									Total
			Per.	I A	I B	II	III A	III B	III C	IV A	
Recidiva	NO	#	0	7	13	7	2	5	2	1	37
		%	0,0	18,9	35,1	18,9	5,4	13,5	5,4	2,7	100,0
	SI	#	1	1	9	4	8	7	1	0	31
		%	3,2	3,2	29,0	12,9	25,8	22,6	3,2	0,0	100,0
Total		#	1	8	22	11	10	12	3	1	68
		%	1,5	11,8	32,4	16,2	14,7	17,6	4,4	1,5	100,0

Debido a la baja tasa de pacientes con quimioterapia (3.4%) no se pudo establecer relación entre el uso de esta y la tasa de recidivas locales.

En cuanto a las características del estudio anatomopatológico no se encontraron diferencias en cuanto al tipo histológico (**Tabla XXVII**):

Tabla XXVII: Relación entre el tipo histológico y las recidivas locales (P=0.24; No significativo)

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	
TIPO	anejos cutáneos		2	0	2
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	escamoso		35	30	65
		%	53,8%	46,2%	100,0%
	glandular		0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Total			37	31	68
		%	54.4%	45.6%	100.0%

Ni con respecto al grado nuclear (Tabla XXVIII, Gráfico 9), ni con respecto al SUBTIPO (p=0.15), (Gráfico 10):

Tabla XXVIII: Relación entre el grado nuclear y las recidivas locales (P=0.22)

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	
GRADO	1	#	20	16	36
		%	55,6%	44,4%	100,0%
	2	#	5	10	15
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	3	#	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Total		#	31	29	60
		%	51,7%	48,3%	100,0%

Gráfico 9. Distribución de la recidiva local según el grado nuclear

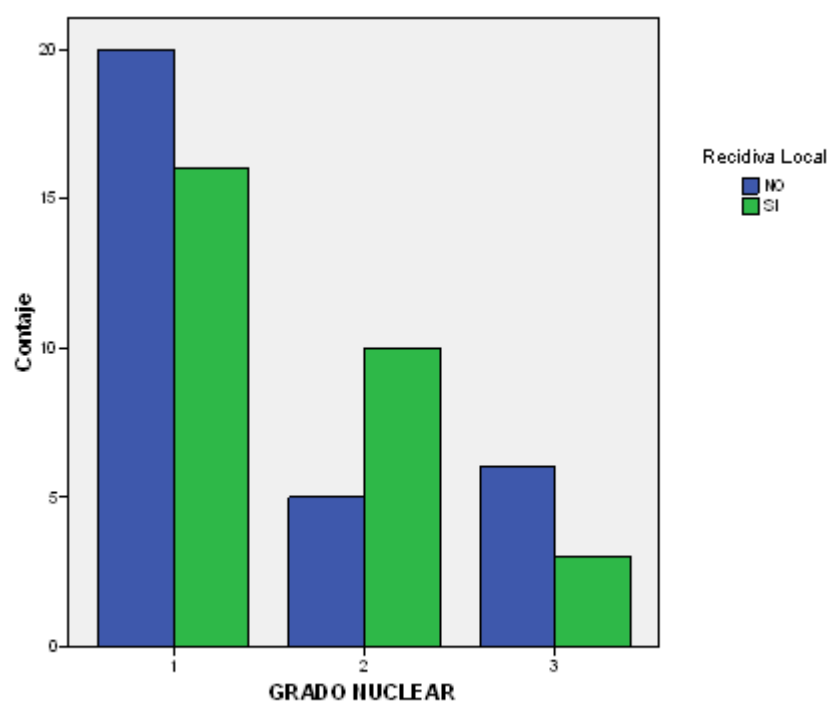
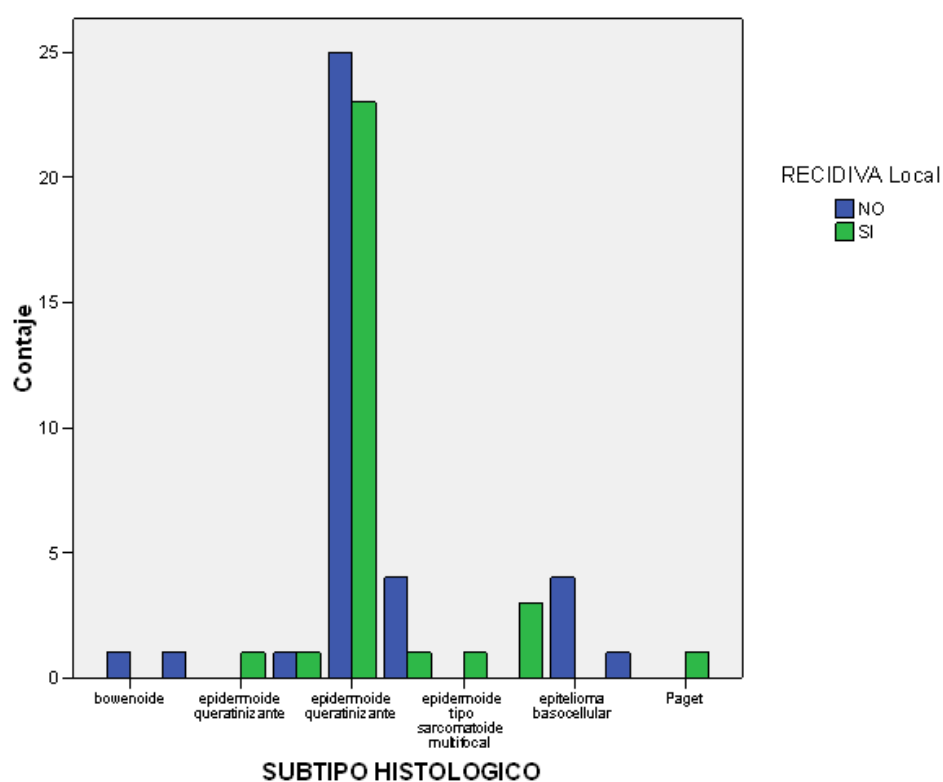


Gráfico 10. Distribución de la recidiva local según el subtipo histológico



Pero sí que se encontró una tendencia a observar mayores recidivas en las pacientes con invasión del espacio linfovascular (**Tabla XXIX**):

Tabla XXIX: Relación entre la invasión del espacio linfovascular y las recidivas (P=0.086)

			Recidiva Local		Total
			NO	SI	
INVASIÓN ESPACIO LINFOVASCULAR	Perd.	#	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	No	#	33	27	60
		%	55,0%	45,0%	100,0%
	Si	#	0	3	3
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total			37	31	68
			%	54,4%	45,6%
					100,0%

Además los datos en cuanto a tamaño tumoral histológico, invasión estromal y márgenes libres fueron (**Tabla XXX**):

Tabla XXX: Relación entre la recidiva y el tamaño tumoral, la invasión estromal y el margen libre

	Recidiva local	Media	Desviación Estándar	P
TAMAÑO TUMOR (mm)	NO	27,95	19,052	
	SI	37,13	23,432	0.079
INVASIÓN ESTROMA (mm)	NO	5,67	4,458	
	SI	8,15	5,740	0.052
MARGENES LIBRES(mm)	NO	18,54	10,653	
	SI	14,27	10,003	0.102

Vemos que estos tres factores, en concreto la invasión estromal podrían afectar a la tasa de recidivas. El mayor tamaño tumoral, la mayor invasión estromal y el menor margen libre de resección.

Con respecto al primero al dividir por la mediana (30 mm) la muestra y analizar la tasa de recidivas, a pesar de no encontrar diferencias significativas ($p=0.18$), vemos que las pacientes con tumoraciones mayores de 30 mm tienen un 16.6% más de recidivas locales.

Además cuando analizamos con detenimiento la invasión estromal encontramos que en el punto de corte > 4 mm la tasa de recidivas locales aumenta, siendo del 52.9% frente al 37.5% cuando la invasión del estroma es ≤ 4 mm. En este caso la $p=0.2$ no nos ofrece significación estadística pero podría ser un factor de riesgo añadido.

Por último con respecto a los márgenes libres en nuestra casuística las pacientes con márgenes libres de 8 mm o menos recidivaron 52.6% frente al 43.5% de las que tenía un margen superior a 8 mm, con una $p=0.5$, es decir no significativo. Sin embargo cuando ponemos el límite en 15 mm la tasa de recidiva local fue de 55.6% frente a 34.5% con una $p=0.09$. Para confirmar estos hallazgos realizamos curvas tipo Kaplan-Meier (**Gráficos 11, 12, 13**) que tampoco alcanzaron la significación estadística con el test de Mantel-Cox pero parecen indicar cierta tendencia en el sentido comentado anteriormente.

Gráfico 11. Recurrencia local según márgenes

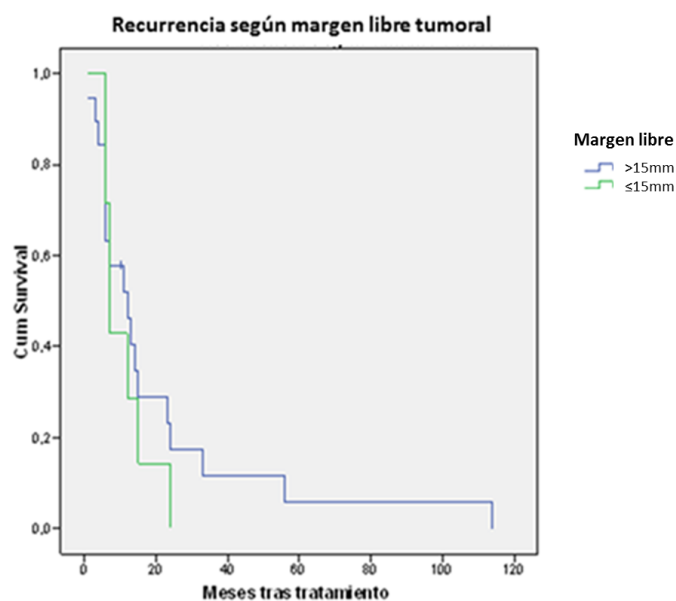


Gráfico 12. Recurrencia local según invasión estromal

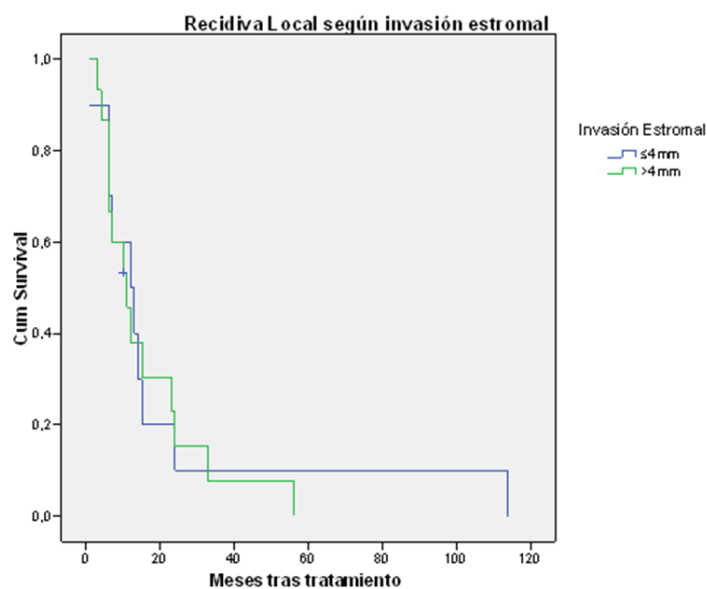
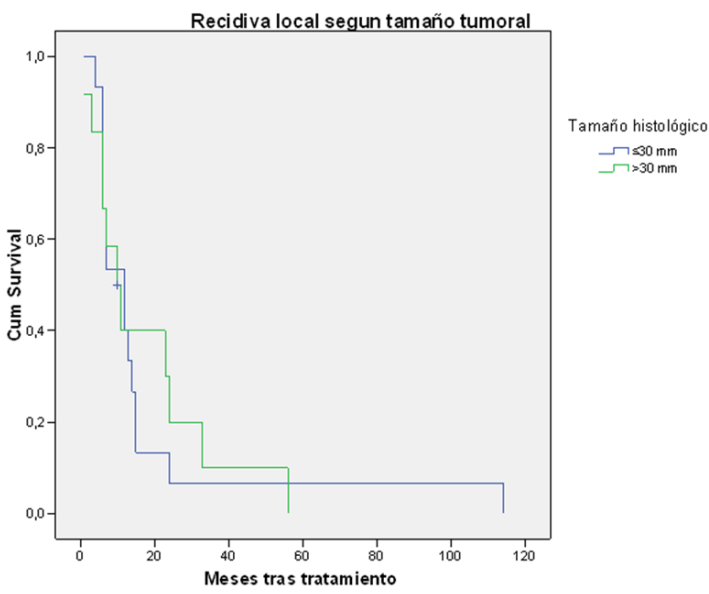


Gráfico 13. Recurrencia local según tamaño tumoral histológico.



5. DISCUSIÓN

Existen en la literatura científica sólo unos pocos artículos que hayan examinado los patrones de recurrencia del cáncer de vulva (Podratz KC et al., 1982; Maggino T et al., 2000). Además muchos de estos artículos están basados en datos antiguos y poseen una casuística limitada. Muchas de estas publicaciones tratan aspectos específicos de la enfermedad como factores independientes, tales como la recurrencia local, la diseminación ganglionar o el riesgo de recurrencia después de la modificación del tratamiento primario.

En nuestro estudio se analizó retrospectivamente una cohorte de 96 pacientes tratadas en los últimos 10 años para identificar posibles factores pronósticos independientes que puedan ayudar a dilucidar el curso natural del carcinoma de vulva y permitir por tanto seleccionar subgrupos de pacientes en función del riesgo para el adecuar el tratamiento específico y el seguimiento posterior.

El ajustado número de pacientes de nuestro estudio (96 casos) puede suponer cierta limitación a la hora de interpretar los resultados, que probablemente puedan verse reafirmados con estudios prospectivos incluyendo mayor número de casos. Aunque la menor potencia estadística está justificada por la baja incidencia del cáncer de vulva en nuestro medio. Debido a dicha incidencia, para obtener un tamaño muestral adecuado fue necesario emplear un estudio retrospectivo, lo que implica una mayor probabilidad de cometer sesgos como el de memoria por problemas en la recogida de datos.

Además a lo largo de los años del estudio se han producido diversos avances técnicos que limitan nuestro análisis. El mayor problema a este respecto podría ser la menor validez interna, típica de estudios retrospectivos prolongados, por la falta de homogeneidad de la muestra. A ese respecto en este estudio se han recogido casos a lo largo de 10 años, pero se ha tenido en cuenta a la hora de analizar los datos la evolución a lo largo de este periodo de tiempo del tratamiento quirúrgico el cual se ha ido haciendo cada vez más conservador. Además el tratamiento quirúrgico fue llevado a cabo por los mismos cirujanos, con una técnica estandarizada lo cual disminuye la posibilidad de sesgos a este respecto.

Nuestra tasa de recurrencia local fue del 35,6% y del 8% a distancia, algo menor que la tasa de Maggino et al. (Maggino T et al., 2000) que fue del 37,2% a nivel global (5,75% a nivel pélvico, 53,4% a nivel perineal y 18,85% a nivel inguinal) y del 7,9% a distancia y similar a la descrita por Piura B et al. (Piura B et al., 1993) que fue del 31,5% y el 8,2% respectivamente.

5.1 Características de las pacientes

El síntoma referido con más frecuencia en nuestra casuística, en las pacientes con cáncer de vulva, es el picor seguido por la ausencia de síntomas. Aunque no existe todavía un cribado eficaz por este tipo de cáncer, merecería la pena prestar mayor atención a este tipo de síntoma para poder descartar a tiempo una patología tumoral, ya que vemos que el 71% de nuestras pacientes tenían sintomatología.

En los últimos años ha habido avances no sólo en el tratamiento, sino también en el diagnóstico, ya que el desarrollo de una mayor sensibilidad en el cribado del cáncer de cérvix ha conllevado indirectamente un diagnóstico más precoz también en el cáncer de vulva, aunque sea sólo de forma parcial. En nuestra casuística observamos que el 35.6% de las pacientes tenían antecedentes de patología vulvar previa y el 2.3% de patología cervical, esto es un dato importante ya que a estas pacientes se le podría realizar un seguimiento más exhaustivo llegando al diagnóstico de cáncer de vulva de forma más precoz, aunque no hubo diferencias en las tasa de recidiva local en relación a los antecedentes de patología vulvar o cervical. El 43.5% de las pacientes con recidiva local eran asintomáticas, este dato nos confirma la necesidad de realizar un seguimiento exhaustivo a las pacientes diagnosticadas de cáncer de vulva.

Sería aconsejable realizar una correcta educación de las pacientes sobre los síntomas de alarma por los cuales deberían consultar. El problema es que se trata en la mayoría de los casos de pacientes de edad avanzada donde por una parte el pudor y la vergüenza, y por otra la falta de cuidados limitan la posibilidad de un diagnóstico precoz.

Analizando nuestra casuística no se evidenció una relación estadísticamente significativa con el hábito tabáquico, el estatus menopaúsico, los antecedentes de enfermedad cardiovascular ni los antecedentes de patología cervical o vulvar. En la literatura (Tyring S, 2003; Joura E, 2002), se describe solamente una fuerte asociación entre todos estos factores y el cáncer de vulva en el caso de las enfermedades cardiovasculares, llegando hasta un 40% y con la presencia de un antecedente de VIN, triplicándose el riesgo tres veces, no mencionándose en ningún caso los posibles factores asociados a recidiva. En cuanto al índice de masa corporal (IMC), hay una tendencia a ser mayor en las pacientes que tuvieron una recidiva ($p=0,056$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recidiva local para ninguno de los grupos de edad ($p=0,43$), aunque en las pacientes mayores de 81 años la tasa de recidiva parece ser ligeramente mayor (38,1%) que en el resto de pacientes (34,8%). De hecho, al comparar las pacientes con una recidiva local con las que no la tuvieron se observó una edad algo superior en el primer grupo, aunque sin alcanzar la significación estadística (74.2 ± 10.1 años vs. 70.8 ± 12.9 años, respectivamente; $p=0,24$). Este dato puede estar en relación con la realización de tratamientos más conservadores en las pacientes de mayor edad. Además, se observó una menopausia más tardía y una mayor paridad en las pacientes que tuvieron una recidiva.

5.2 Características de las lesiones

No es de extrañar, ya que es un hecho que se ha observado en la mayoría de las enfermedades neoplásicas, que los resultados del estudio histológico del grado de diferenciación del tumor son estadísticamente importantes para el pronóstico de las pacientes afectadas por el cáncer de la vulva. De hecho, se observó que los grados histológicos del tumor G1 y G2 se correlacionaban de forma estadísticamente significativa, en comparación con los de grado G3, con un tiempo de supervivencia libre de enfermedad mayor. Se confirmó que el estadio del tumor y la afectación ganglionar son esenciales para establecer un adecuado asesoramiento pronóstico y seguimiento de estas pacientes.

El número de lesiones pareció no influir en la tasa de recidiva, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidivas locales en las pacientes con lesión única frente a la de lesiones múltiples (42% vs. 55,6%; $p=0,32$), aunque parece haber una tendencia en la literatura a ser más elevada en el grupo de lesiones múltiples (Maggino T et al: 33,5%% y 47,2% respectivamente, $p=0,06$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidivas en cuanto a la afectación de la línea media y a la clínica inguinal positiva, al igual que en la revisión de Maggino (Maggino,T et al., 2000).

Las tasas de radioterapia también fueron similares: 51.1% de pacientes con RT en linfadenectomías unilaterales frente al 56.3% en bilaterales; $p=0.97$. Ni tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la estadificación FIGO ($p=0.29$).

Se encontró una tasa más alta de recidivas en las pacientes que recibieron radioterapia ($p=0.038$). Probablemente relacionado con el estadio tumoral ya que esas pacientes se encontraban en un 85.8% de casos en estadios avanzados (FIGO III-IV), en comparación con las que no recibieron RT que tenían estadio avanzado el 15.8% ($p<0.001$).

Aunque la tendencia indica que en estadios avanzados la tasa de recidivas es algo mayor (54.9% vs. 45.1%, respectivamente), las diferencias no fueron significativas $P=0.11$, probablemente debido a la cantidad neta de recidivas observadas en cada grupo.

Con respecto al tratamiento realizado, tampoco se encontraron diferencias en cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, ni con respecto al tiempo de cirugía ni la pérdida de sangre estimada. A pesar de no encontrarse diferencias significativas según en el tipo de cirugía realizada ($p=0.27$), se vio una cierta diferencia en la tasa de recidiva entre las pacientes a las que se les realizó una vulvectomía radical (55%) frente a las de vulvectomía simple (33,3%) y las de la escisión amplia (33,3%), probablemente debido al estadio inicial de la enfermedad. Las pacientes a las que se realizó una vulvectomía simple se

encontraban en el 75% de los casos en estadios iniciales (FIGO I-II), mientras que a las que se realizó vulvectomy radical sólo presentaban estadios iniciales de la enfermedad en el 47,1% de los casos ($p>0.001$). Maggino et al encontraron, independientemente del estadio tumoral, un porcentaje de recurrencias superior tras la escisión amplia (48,1%), comparado con la vulvectomy simple (35,8%) y la radical (36,4%) (Maggino T et al., 2000).

En lo que respecta al manejo ganglionar, se observó una tendencia al aumento de recidivas en las pacientes a las que se les realizó una linfadenectomía inguinal ($p=0.086$), encontrándose una fuerte asociación con la estadificación tumoral ($p<0,01$). En esta serie de casos, el número de ganglios linfáticos positivos no fueron un factor predictor de riesgo de recurrencia. De las 31 recurrencias locales, 2 se dieron en pacientes con ≥ 3 ganglios positivos (6,4%) mientras que 21 fueron en pacientes con <3 ganglios positivos (67,7%). Las pacientes con linfadenectomía unilateral recidivaron localmente casi el doble respecto a las que la tenían bilateral. Esta tendencia no puede ser explicada por la tasa de positividad ganglionar según la lateralidad, ya que en las linfadenectomías inguinales unilaterales encontramos un 50% con algún ganglio positivo frente al 62.5% de la bilateral con una diferencia no significativa ($p=0.55$). Este dato puede ser debido al hecho que en muchas pacientes se realizó una linfadenectomía unilateral y no se pudieron analizar los ganglios contralaterales habiéndose visto en nuestra casuística que las pacientes a las cuales se les realizó una linfadenectomía unilateral tenían mayor tasa de recurrencia local, (85,7% vs 47,2%, $p=0,062$). Otros estudios, como el trabajo de Chan (Chan JK et al., 2007) encuentran una tasa de recidiva más alta en las pacientes con $>$ de 2 ganglios positivos, probablemente en relación a un estadio tumoral más avanzado. En el estudio de Palaia (Palaia I et al., 2011) también se evidencia este dato, siendo la tasa de recidivas en las pacientes a las cuales se realizó linfadenectomía unilateral de un 23% y de un 14% en las que se realizó bilateral, pero sin ninguna justificación de este hallazgo.

Todavía existe cierta controversia sobre realizar de rutina una linfadenectomía inguinal contralateral en pacientes con cánceres vulvares laterales y ganglios inguinales ipsilaterales positivos. Los informes aislados indican que pueden ocurrir en estas pacientes metástasis de ganglios linfáticos inguinales contralateral

(Christopher P et al., 2011). Debería plantearse el seleccionar pacientes de alto riesgo y realizar en estos casos una linfadenectomía bilateral.

Sin embargo, la frecuencia de propagación contralateral en estos pacientes es extremadamente baja, y los riesgos y efectos perjudiciales de una linfadenectomía contralateral pueden ser mayores que sus beneficios, particularmente si sólo un pequeño número de ganglios ipsilaterales son positivos (Christopher P et al., 2011).

En este contexto, como sugiere el estudio GOG 173 (Coleman R. et al., 2012) podría ser de ayuda el uso de la técnica del ganglio centinela, para seleccionar aquellas pacientes con tumores laterales con identificación de drenaje unilateral en la gammagrafía donde la realización de linfadenectomía unilateral es segura.

La técnica del ganglio centinela, ya establecida para su uso en el cáncer de vulva, se ha ido desarrollando y perfeccionando a lo largo de los años. En nuestro centro sólo se realizó a un tercio de las pacientes de las que cumplían criterios de inclusión, 19 de 55 pacientes (34,54%).

Esto fue debido al perfeccionamiento de la técnica ya que cuando se empezaron a elaborar los criterios de selección, estos eran mucho más restrictivos, dejando fuera muchas pacientes que con los criterios actuales sí entrarían dentro del protocolo de realización de ganglio centinela.

Los criterios actuales en nuestro centro son tumores con Estadios IA, IB con $T \leq 4$ cm con ausencia de ganglios inguinales sospechosos.

Analizando con más detenimiento nuestros datos, la mayor tasa de recurrencia presente en las paciente a las cuales se les realizó una linfadenectomía inguinal unilateral podría justificarse en parte debido a que en 4 pacientes se les realizó una escisión amplia y tuvieron un ganglio centinela positivo ipsilateral, pudiéndose plantear en estas pacientes con ganglio positivo el realizar una linfadenectomía inguinal bilateral. En las 3 pacientes con lesión lateral y ganglio centinela negativo homolateral en las que se realizó una vulvectomía radical y tuvieron recidivas inguinales contralaterales a la lesión, estas recidivas podrían ser debidas al mayor tamaño tumoral (> 4 cm).

En la mayoría de los estudios publicados (Chan JK et al., 2007; Maggino T et al., 2000; Heaps JM et al., 1990; De Hullu JA et al., 2002; Palaia I et al., 2011) se consideran como factores pronósticos de recurrencia de recidiva el tamaño tumoral, una mayor invasión estromal y una resección con márgenes libres menores.

5.2.1 Tamaño tumoral:

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño medio de las lesiones, siendo éste de 28.9 mm en las pacientes que no tuvieron recidivas frente a 37.6 mm en las que sí tuvieron ($p=0.05$). En nuestra muestra, las pacientes con tumoraciones mayores de 30 mm tuvieron un 16.6% más de recidivas locales, y pese a que no encontramos diferencias estadísticamente significativas esto podría ser un dato importante. Chan (Chan JK et al., 2007) considera de alto riesgo las pacientes con un tamaño tumoral mayor de 50 mm, siendo la supervivencia a los 5 años en pacientes con tumores menores o iguales a 50 mm del 88,5% y del 59,2% con tamaños tumorales mayores de 50 mm. La SEGO (Oncoguía SEGO, 2010) marca en 40 mm el límite entre tumores de alto y bajo riesgo, Maggino (Maggino T et al., 2000) pone el punto de corte en 20 mm, encontrando un riesgo relativo de 1,2 ($p=0,001$). A la vista de nuestros datos se pondría plantear poner el límite en **30 mm** con relativa seguridad.

5.2.2 Invasión estromal

Analizando la invasión estromal encontramos que en con un punto de corte **> 4mm**, la tasa de recidivas locales aumenta, siendo del 52,9% frente al 37,5% cuando la invasión del estroma es ≤ 4 mm. En este caso la $p=0,2$ no nos ofrece significación estadística pero podría tratarse de un factor de riesgo añadido. La FIGO (Pecorelli S et al., 2009) pone el punto de corte para pasar de un estadio IA a IB en 1mm, Maggino (Maggino T et al, 2000) pone el punto de corte en 3 mm, con un riesgo relativo de 1,5 para los tumores con un invasión estromal >3 mm ($p=0,03$). Igualmente Chan sitúa el punto de corte en 4 mm, obteniendo una supervivencia a

los 5 años respectivamente del 92,2% cuando la invasión era inferior a 4 mm y del 73,2% cuando ésta era superior (Chan JK et al, 2007). Parece pues razonable colocar en 4 mm el punto de corte para la invasión estromal.

5.2.3 Márgenes libres

Los estudios que han evaluado el papel de los márgenes quirúrgicos en el cáncer de vulva han mostrado resultados contradictorios. Se recomienda típicamente un margen quirúrgico de tejido normal alrededor del tumor de 2 a 3 cm. Heaps (Heaps JM et al, 1990) informó sobre las variables quirúrgicas patológicas que son predictivas de recidiva local y no encontró ninguna recidiva local en las pacientes que tuvieron una cirugía con margen libre de tumor mayor de 8 mm en la sección de tejido. Por otro lado, los que tuvieron un margen menor de 8 mm tenían una tasa de recurrencia local del 48%. Estos autores concluyeron que un margen quirúrgico libre de tumor de 1 cm permite una alta tasa de control local. En otro estudio Chan (Chan JK et al, 2007) analizó 90 cánceres de vulva e informó que ninguna de las 30 pacientes con un margen histológico libre de tumor de 8 mm o más tuvo recurrencia local y 12 (23%) de las 53 mujeres con un margen histológico de menos de 8 mm tuvieron una recurrencia local. De Hullu (De Hullu JA et al, 2002) informó que las recurrencias a nivel del puente de piel a nivel inguinal fueron más frecuentes después de los procedimientos menos radicales en comparación con la vulvectomía radical con linfadenectomía en bloque en las mujeres con lesiones T1 y T2. Además, estos autores mostraron que un margen quirúrgico de 1 cm correspondía a nivel histológico con un margen patológico menor a 8 mm en 50% de los pacientes, lo que conllevaba una alta tasa de recidiva local. Por lo tanto, recomendaron un margen quirúrgico de seguridad de 2 cm para reducir al mínimo la incidencia de fracaso local. De resultados similares informó Palaia (Palaia I et al, 2011), que concluía que dada la mínima discrepancia entre el margen quirúrgico y el mismo margen analizado microscópicamente por el anatomopatólogo, el margen quirúrgico recomendable de seguridad debería ser de 10 mm, que correspondería a un margen microscópico de 8mm.

Por el contrario, Routzier (Routzier R et al, 2002) afirmó que los márgenes no son un factor de riesgo significativo para las recurrencias locales, al igual que Tantipalakorn que describió recurrencias comparables de 20,6% en el grupo con márgenes libres mayores de 8 mm y del 33,3 % en el grupo con menos de 8 mm (Tantipalakorn C et al, 2009). Tampoco Groenen (Groenen SMA et al, 2010) encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tuvieron márgenes libres de enfermedad mayor o menor de 8mm (23% vs 22% respectivamente). La SEGO (Oncoguía SEGO, 2010) pone el límite en la pieza histológica en 8mm. En nuestra casuística, las pacientes con márgenes libres de 8mm o menos tuvieron recidivas en el 52,6%, frente al 43,5% de las que tenían un margen superior a 8 mm, con una $p=0,5$, es decir, no significativa. Sin embargo, situando el límite en **15 mm**, la tasa de recidiva local fue del 55,6% frente a 34,5% con una $p=0,09$ algo mucho más razonable que lo anterior. Estos resultados tan discordantes pueden explicarse en parte debido a que las recurrencias locales no dependen solo de los márgenes libres, si no de múltiples factores asociados que hemos analizado, tales como el tamaño tumoral, los ganglios afectados y la invasión estromal. Según nuestros resultados la finalidad sería obtener 15mm de margen histológico, teniendo en cuenta la discordancia entre margen quirúrgico y margen histológico y según la bibliografía parece razonable proponer 2cm de margen quirúrgico.

Nuestro escaso tamaño muestral limita la potencia estadística de nuestro análisis, haciendo que la mayoría de los resultados observados no tengan significación estadística. Además muchas pacientes se perdieron a lo largo del seguimiento, ya que se trata de paciente mayores, muchas de las cuales residentes fuera de la comunidad de Madrid, con problemas de desplazamiento, bajando así la media de seguimiento a 30 meses.

Hacen falta estudios multicéntricos con tamaño muestral y seguimiento más amplio ya que el escaso tamaño de los estudios y la heterogeneidad los hace difícilmente comparables.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El tamaño tumoral, el margen quirúrgico y la invasión del estroma son los factores pronósticos más importantes de recurrencia local del cáncer vulvar. Consideramos como factores pronósticos de riesgo de recidiva local: el punto de corte >30 mm de tamaño tumoral, el margen patológico libre de enfermedad <15 mm y la invasión estromal > 4mm.
2. En nuestro estudio la presencia de lesiones múltiples, la afectación de la línea media, el tipo de cirugía realizada incluyendo el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela, el subtipo histológico y el grado nuclear no se consideran factores de riesgo para recidiva local del cáncer de vulva.
3. Para un seguimiento medio de 32 meses, la supervivencia global en pacientes con cáncer epitelial de vulva a los 5 años de nuestras pacientes es del 82 %.
4. La tasa de recidiva local en las pacientes con cáncer epitelial de vulva en nuestra casuística es del 35.6%, la mayoría a nivel inguinal.
5. Los antecedentes personales no parecen estar relacionados con la tasa de recidiva en el cáncer vulvar, aunque sí están fuertemente asociados al mismo.
6. El síntoma referido con más frecuencia en nuestra casuística, en las pacientes con cáncer de vulva, es el picor seguido por la ausencia de síntomas, por lo tanto no existe todavía un cribado eficaz por este tipo de cáncer, aunque se debería prestar mayor atención a cualquier síntoma cuando esté presente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 243-9.
- Andersen BL, Hacker NF. Psychosexual adjustment after vulvar surgery. *Ostet Gynecol* 1983;62:457-62
- Arvas M, Rose F, Gezer A, Demirkiran F, Tulunay G, Kosebay D. Radical versus conservative surgery for vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2005;88:127-33
- Ansink AC, Heintz AP. Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:111-5
- Ansink AC, Sie-Go DMDS, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM, et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection. *Cancer* 1999;86:652-6
- Ansink AC, Stegeman M, Van der Velden J, Collingwood M. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Review). *The Cochrane library* 2011, Issue 2
- Baggish M, Karram M. Atlas de anatomía de la pelvis I Cirugía Ginecológica. 2 ed. Buenos aires: Medica Panamericana, 2009
- Barton DP. The prevention and management of treatment related morbidity in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:683-701
- Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95 (suppl.1):S7-S27
- Bergeron C. Nouvelle terminologie histologique des neoplasies intraepitheliales de la vulve. *Gynecol Obstet and Fertil* 2008;36:74-78
- Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, Di Saia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;35:352-7

- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Baptiste MS, Wilbanks GD, Richart RM. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75:859-866
- Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:328-32
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer* 1977;39:456-66
- Carlson JA, Healy K, Tran TA, Malfetano J, Wilson VL, Rohwedder A, et al. Chromosome 17 aneusomy detected by fluorescence in situ hybridization in vulvar squamous cell carcinomas and synchronous vulvar skin. *Am J Pathol* 2000;157:973-983
- Chan JK, Sugiyama V, Pham M, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinic-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007;104: 636-641
- Cody III HS. Current surgical management of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 88: 1639-43
- Coleman R, Ali S, Levenback C, Gold M, Fowler J, Judson P et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecologic Oncology*, 2013;128 (2):155-159
- Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980;9:63-7
- De Hullu JA, Hollwma H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma, the Price of less radical surgery. *Cancer*. 2002; 95:2331-2338
- De Hullu JA, Van der Zee. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;60: 38-58

- Desimone C, Elder J, van Nagell JR Jr. Selective Inguinal Lymphadenectomy in the Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:284374
- Edwards CL, Balat O. Characteristics of patients with vulvar cancer: an analysis of 94 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:351-3
- Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumors of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:609-33
- Fuh K, Berek J. Current Management of Vulvar Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2012;26(1):45-62
- Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Oncol* 2003;13:22-7
- Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;60(3):227-41
- Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-60
- Gibson SC, Kettlewell S, Byrne DS, McKay AJ. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy: the term deep inguinal nodes should be abandoned. *BMJ* 2005;330:538-9
- Gorchev G, Tomov S, Elenchev L, Ianev N, Khinkova N, Tsvetkov Ch. Vulvar reconstruction with myocutaneous flaps from musculus tensor fasciae latae after block-resection for vulvar cancer. *Akush Ginekol (Sofia)* 2002;41(4):49-52.(Abstract)

- Groenen SMA, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:869-873
- Hacker NF. Vulvar cancer. In Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005 P. 585-602
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:408-12
- Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. Validation of the accuracy of sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008;111:282-288
- Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:309-1
- Hyde WE, Valmader S, Hacker NF, Schilthuis MS, van der Velden J. Nodal debulking instead of full groin dissection results in similar survival patients with clinical suspicious groin nodes and squamous cell cancer of vulva. *Int J Gyn Cancer* 2004,(Abstract)
- Höckel M, Schmidt K, Bornmann K, Horn LC, Dornhöfer N. Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(1):106-13.
- Hoffman MS. Squamous-cell carcinoma of the vulva locally advanced disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 635-47
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164 (4): 997-1003.

- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A , Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study) *Gynecol Oncol* 1993;49 (3): 279-83.
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-40
- Hopkins MP, Reid GC, Morley GW: The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75 (6): 1001-5
- Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM, Morley GW. A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47 (1): 34-7
- Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring canceres with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-842
- Hutteman M, Van der Vorst JR, Gaarenstroom K et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (1): 89.e1-89.e5.
- Nacional Cancer Institute at the National Institutes of Health: disponible en :<<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/vulva/healthProfessional>> Fecha de consulta: 12/08/2011
- Iversen T, Aas M. Lympho drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179-89
- Janda M, Obermair A, Cella D, Perrin LC, Nicklin JL, Ward BG, et al. The functional assessment of cancer-vulvar: reliability and validity. *Gynecol Oncol* 2005;97:568-75
- Johnson GA, Mannel R, Khalifa M, Walker JL, Wren M, Min KW, Benbrook DM. Epidermal growth factor receptor in vulvar malignancies and its

relationship to metastasis and patient survival. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):425-9.

- Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:39-43
- Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Oct 1;57(2):409-18.
- Kaufman RH. Distinguished professor series. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56(1):8-21
- Lai KM, Mercurio G. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatologic Therapy* 2010;23:477-484
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bervers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:276-81
- Levenback C, Morris M, Burke TW, Gershenson DM, Wolf JK, Wharton JT. Groin dissection practices among gynecologic oncologists treating early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1996;62:73-7
- Loise-Sylvestre C, evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:151-4
- Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Epidemiology of cancer de vulva. A case-control study. *Cancer* 1985;55:1843-1848
- Maggino T , Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000;89(1):116-122

- Manavi M, Berger A, Kucera E, Vavra N, Kucera H. Does T1, N0-1 vulvar cancer treated by vulvectomy but not lymphadenectomy need inguofemoral radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):749-53.
- Mc Lean AB, Reid WM, Rolfe KJ, et al. Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions. *J Reprod Med* 2000;45:609-612
- Merisio C, Beretta R, Guladi M, Pultrone DC, Anfuso S, Agnese G, et al. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:493-7
- Miyazawa K, Nori D, Hilaris BS, Lewis JL Jr. Role of radiation therapy in the treatment of advanced vulvar carcinoma. *J Reprod Med* 1983;28 (8): 539-41
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9
- Ninković M, Dabernig W. Flap technology for reconstructions of urogenital organs. *Curr Opin Urol* 2003 Nov;13(6):483-8
- Olawaiye A, Lee LM, Krasner C, Horowitz N. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva. *Gynecol Oncol* 2007 Sep;106(3):628-30.
- OMS 2003. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/bb4-chap7.pdf>
- Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114 :120-123
- Pdratz KC, Symmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:340-51
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 May;105(2):103-4

- Peng Z, Wang P, Zou J. Clinical evaluation of the vulva reconstruction with myocutaneous flap transposition after radical vulvectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1995;30(5):270-2. (Abstract)
- Perez CA, Grigsby PW, Chao C, Galakatos A, Garipagaoglu M, Mutch D, Lockett MA. Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Sep 1;42(2):335-44.
- Piura B, Masotina A, Murdoch J, Lopes A, Morgan P, Monaghan J. recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993;48:189-95
- Puig-Tintoré M. Curso formación continuada de prevención del cáncer cervical: prevención secundaria. Madrid: Editores médicos 2011. Modulo 4
- Rogers LJ, Howard B, Van Wijk L, Wei W, Dehaeck K, Soeters R et al. Chemoradiation in advanced vulval carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(4):745-51
- Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel BJ. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6):1159-67
- Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, et al. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2011;81:414-419
- Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, Rosenberg PJ, Smith LH, Kinney WK, et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47 (1):14-20
- Oncoguía SEGO: Cáncer escamoso invasor de vulva 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2010. Spain
- Shimm DS, Fuller AF, Orlow EL, Dosoretz DE, Aristizabal SA. Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1986;24 (3): 343-58

- Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD003752.
- Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J ,et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology,ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50 (11): 807-810
- Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, et al. The relationship between papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-8
- Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a gynecologic Oncology Group study. *Am j Obstet gynecol* 1996;174:1128-32
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2):389-96
- Tantipalakorn C, Robetrtsen G, Marsden DE, Gebiski V, Hacker NF. Outcome and patterns of recurrence for international Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113:895-901
- Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, Pringle J, Ackerman I, Bryson P ,et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34 (3): 263-7
- Tying SK. Vulvar squamous cell carcinoma: Guidelines for early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189 (3 Suppl): S17-23
- Usandizaga J.A, De la Fuente P. Tratado de Obstetricia y Ginecologia. 2 Ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España, 2002. Vol: II
- Van Der Velden, Some aspects of the management of squamous cell carcinoma of the vulva. Thesis. Amsterdam,The Netherlands;1996

- Van Der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889
- van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD002224.
- Van Seters M, Beurden M, Craen A. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51
- Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic Value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(13):3811-8
- World Health Organization classification of tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
- Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000;24:429-441
- Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preservation of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decrease morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000;89:1520-5

8

ANEXOS

8.1 ANEXO I

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

ANAMNESIS

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| ▪ Edad (años) | ▪ Inmunodepresión: si/no |
| ▪ Peso (kg) | ▪ Patología cervical o vulvar: |
| ▪ Altura (cm) | ○ Ninguna |
| ▪ Fumadora: si/no | ○ VIN: VIN I, VIN II, VIN III |
| ▪ Número de hijos | ○ CIN: CIN I, CIN II, CIN III |
| ▪ Edad menopausia (años) | ▪ HPV (numero) |
| ▪ Enf. Cardiovascular: si/no | |

DIAGNOSIS

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ▪ Fecha 1 consulta:
(dd/mm/yyyy) | ▪ Vulvoscopia: si/no |
| ▪ Síntomas: | ▪ Colposcopia: si/no |
| ○ Ninguno | ▪ Ecografía: si/no |
| ○ Picor | ▪ TC abdominopelvico: si/no |
| ○ Dolor | ▪ RM: si/no |
| ○ Ulceración | ▪ Otras pruebas: PET/
gammagrafía ósea |
| ○ Secreción vaginal | |
| ○ Otros | |

LESIÓN

- Número de las lesiones
- Tamaño macroscópico (mm)
- Afectación de la línea media: si/no
- Distancia línea media (mm)
- Expl inguinal: + /-

TRATAMIENTO

- Fecha (dd/mm/yyyy)
- Tipo de cirugía: escisión local, hemivulvectomy, vulvectomy simple, vulvectomy radical
- Duración de la cirugía (min)
- Ebl (perdida hemática): Hb previa a la cirugía – Hb post cirugía
- Ganglio centinela: si/no
- Linfadenectomía inguinal: si /no
 - Indicación: pruebas imágenes positivas /expl inguinal positiva/ tamaño tumoral/ otros
 - Lateralidad: uni/bi
 - Incisión: múltiples / única
 - Drenajes: si/no
- Reconstrucción pélvica: si/no
- RT: si/no:
 - Cantidad : Gy
 - Tipo: externa/ braquiterapia/ ambas
- QT: si / no:
 - Ciclos: (números)
 - Tipo de tratamiento: adyuvante / neoadyuvante/ paliativo
- Otros tratamientos:
- Tiempo de hospitalización (días)
- Complicaciones: dehiscencia sutura /infección/ linfedema/otros:
 - Tiempo desde la cirugía: días (inmediatas), meses (tardías)
 - Tipo: inmediatas/tardías

A.P.

- Tipo histológico: SCC
bowenoide/ SCC
queratinizante/ SCC no
queratinizante/ SCC basaloide/
Otros No SCC
- Tamaño tumor (mm)
- Invasión estromal (mm)
- Márgenes libres (mm)
- Grado nuclear: 1,2, 3
- Invasión espacio linfovascular:
si/no
- N. total de ganglios inguinales:
(numero)
- Ganglios positivos:
 - Numero:
 - Localización: inguinal
homolateral a la lesión /
inguinal contralateral a la
lesión
- Estadío FIGO (2009): IA, IB, II,
IIIA, IIIB, IIIC, IVA, IVB

SEGUIMIENTO

- Meses desde la cirugía
- Última revisión:
 - Fecha(dd/mm/yyyy)
 - Estado de la paciente: libre /
enfermedad / recurrencia /
fallecida
 - Fecha del fallecimiento:
(dd/mm/yyyy)
 - Causa del fallecimiento:
DOD/DOOD
- Recurrencia local: si/no
- Tiempo después
cirugía(meses)
- Localización : lecho
quirúrgico /inguinal /vulvar
- Tipo de tratamiento:
RT/QT/extirpación /paliativo
- Metástasis: si/no
- Tiempo después
cirugía(meses)
- Localización :
- Tipo de tratamiento :
RT/QT/extirpación / paliativo

8.2 ANEXO II

Original Article

J Gynecol Oncol Vol. 24, No. 3:239-245
<http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.239>

pISSN 2005-0380
 eISSN 2005-0399

Journal of Gynecologic Oncology

Jgo

Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell cancer of the vulva

Sara Iacoponi, Ignacio Zapardiel, María Dolores Diestro, Alicia Hernandez, Javier De Santiago
 Gynecologic Oncology Unit, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

Objective: To analyze the prognostic factors related to the recurrence rate of vulvar cancer.

Methods: Retrospective study of 87 patients diagnosed of vulvar squamous cell carcinoma diagnosed at a tertiary hospital in Madrid between January 2000 and December 2010.

Results: The pathological mean tumor size was 35.1 ± 22.8 mm, with stromal invasion of 7.7 ± 6.6 mm. The mean free margin after surgery was 16.8 ± 10.5 mm. Among all patients, 31 (35.6%) presented local recurrence (mean time 10 months; range, 1 to 114 months) and 7 (8%) had distant metastases (mean time 5 months; range, 1 to 114 months). We found significant differences in the mean tumor size between patients who presented a relapse and those who did not (37.6 ± 21.3 mm vs. 28.9 ± 12.1 mm; $p=0.05$). Patients with free margins equal or less than 8 mm presented a relapse rate of 52.6% vs. 43.5% of those with free margin greater than 8 mm ($p=0.5$). However, with a cut-off of 15 mm we observed a local recurrence rate of 55.6% vs. 34.5% respectively ($p=0.09$). When the stromal invasion cut-off was >4 mm, local recurrence rate increased up to 52.9% compared to 37.5% when the stromal invasion was ≤ 4 mm ($p=0.2$).

Conclusion: Tumoral size, pathologic margin distance and stromal invasion seem to be the most important predictors of local vulvar recurrence. We consider the cut-off of 35 mm of tumoral size, 15 mm tumor-free surgical margin and stromal invasion >4 mm, high risk predictors of local recurrence rate.

Keywords: Margin distance, Prognostic factors, Recurrence rate, Vulvar carcinoma

INTRODUCTION

Vulvar cancer represents 5% of gynecologic cancers and 1% of all cancers in women, with an incidence of 1–2/100,000 women [1]. It classically affects to older women, with an average age of 65–70 years [2], although lately has been detected an increase in the incidence among women younger than 50 years old [3].

Ninety percent of vulvar cancers are squamous cell carcinomas and the remaining 10% includes a wide variety of tumors

such as melanoma, adenocarcinoma of Bartholin gland and Paget disease [4]. Survival rates are related to inguinal nodal status at the time of diagnosis. In patients with operable disease without nodal involvement, the overall survival (OS) is 90%; however, in patients with nodal involvement, the 5-year OS rate is approximately 50%–60% [5].

The most important risk factors for node metastasis are the clinical node status, age, differentiation grade, tumor stage, tumor size, depth stromal invasion and presence of lymphovascular space invasion [6]. The survival rate of vulvar cancer has increased in the last decades due to the introduction of radical vulvectomy en bloc with inguinofemoral and pelvic lymphadenectomy, replacing the simple excision of the lesion. However, due to the high morbidity of this surgery, in the last 20 years the treatment of vulvar cancer has moved to a more conservative and tailored treatment [7].

Received Dec 3, 2012, Revised Dec 27, 2012, Accepted Jan 9, 2013

Correspondence to Ignacio Zapardiel
 Gynecologic Oncology Unit, La Paz University Hospital, Paseo Castellana 261, Madrid, Spain. Tel: +34-917477008, Fax: +34-917277207, E-mail: ignaciozapardiel@hotmail.com

Copyright © 2013. Asian Society of Gynecologic Oncology, Korean Society of Gynecologic Oncology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.ejgo.org

The first step in reducing morbidity was performed by Byron [8], who introduced the triple incision technique, which showed same oncological outcomes, with a recurrence of the skin bridge at only 2.4%, but a greater morbidity reduction. Posteriorly, the implementation of tumoral wide excision and the sentinel node (SN) biopsy, a great reduction in morbidity has been achieved. The current standard of pathological margin of at least 8 mm in patients with early stage disease has added benefits to this aspect [7,9-11]. The objective of our study was to evaluate the prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva.

MATERIALS AND METHODS

After Institutional Review Board approval, a retrospective study of patients diagnosed of vulvar cancer was performed. We found 96 patients treated at La Paz University Hospital in Madrid from January 2000 until December 2010, although we selected just 87 vulva epithelial tumors (90.6%) [12]. Nine were excluded, because we found 4 melanomas, 3 sarcomas, 1 granular tumor, and 1 gastrointestinal mesenchymal tumor. Patients with microinvasive carcinoma or intraepithelial neoplasia were excluded as well. For staging purposes the 2009 FIGO classification was used [13].

The preoperative evaluation included a general examination, complete blood count and coagulation, biochemistry, chest x-ray and electrocardiogram. All patients underwent gynecological examination, pelvic ultrasound, cervical cytology and urinary cytology if the tumor had urethral involvement. A colposcopy was carried out if cytology was pathologic and vulvoscopy in selected cases. MRI and/or abdominal-pelvic CT scan, as well as PET and bone scan was considered in advanced stages (II-IV). Colonoscopy and cystoscopy in cases of suspected rectal and bladder invasion, respectively.

The surgery included lesion excision with radical vulvectomy (including excision of the vulvar skin and subcutaneous tissue to the fascia lata), hemivulvectomy, simple vulvectomy or wide excision (at least with 1-cm of macroscopic free margin) if possible depending on the extent and location of the disease. SN biopsy was performed by means of instillation of blue dye in cases which satisfied the next criteria: single squamous cell carcinoma of the vulva with infiltration >1 mm, tumoral size <4 cm, negative inguinal exploration or suspicious inguinal nodes <1.5 cm diameter in imaging techniques (CT-scan or MRI). Systematic inguinal uni- or bilateral lymphadenectomy was performed if contraindication to SN biopsy or positive result. Inguinal lymphadenectomy was performed according to the "classic" technique (including superficial and deep

inguinal node dissection) until 2004 (17 cases). Posteriorly just superficial inguinal lymphadenectomy (without opening the cribriform fascia) was performed. Inguinal #12 Blake drains placement and compressive dressing in all patients. The patients were administered anti-thrombotic prophylaxis the first 3-5 days with subcutaneous enoxaparin 40 mg/24 hours.

Adjuvant radiotherapy was performed in the surgical patients with pathologic margins affected or when the tumor spread to urethra or anus. Pelvic radiotherapy was carried out in patients with more than one metastatic lymph node with cumulative dose of 50.4 Gy. The surgical specimen was examined after fixation in formalin and all specimens were embedded in paraffin. The distance of the margins was determined from tissue sections stained with hematoxylin and eosin. To ensure accurate measurements, multiple sections at the closest margin to the lesion were performed. The free margin of the nearest tumor was established taking into account the pathological margins in both the deep (basal) and the peripheral tissue. The term "surgical margin" refers to the distance between the lesion and the surgical incision, which corresponds to disease-free tissue. The follow-up of patients consisted in general and gynecological examination, and vulvar and cervical cytology biannually the first five years, and then, once a year. An annual CT-scan was also considered. Recurrence was defined as the appearance of tumor in a new location after treatment, or in the same location after a minimum disease-free period of 6 months.

Concerning statistical analysis, normally distributed quantitative data were presented with mean \pm SD while asymmetric data are presented with median and range. Qualitative variables were presented with absolute values and percentages. Quantitative data between groups were compared using the Student t-test and ANOVA. Categorical variables were compared using chi-square test. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves.

RESULTS

The charts of 87 patients were analyzed. Clinicopathological and surgical characteristics are summarized in Table 1. The mean age at diagnosis was 72.9 ± 12.1 years. Regarding the histological subtypes (according to WHO 2003 classification) we observed: 84 squamous tumors (96.6%), 1 glandular tumor (1.1%), and 2 tumors of skin appendage origin (2.3%). Among all squamous we found 67 keratinizing, 2 non-keratinizing, 5 basaloids, 4 verrucous, 1 Bowenoid, 1 sarcomatoid and 4 basal cell carcinomas. The glandular one corresponded to a Paget disease, and the last two were 1 sebaceous carcinoma and 1

Table 1. Clinicopathologic and surgical characteristics

Characteristic	No. (%)
Age (yr), median (range)	72.9 (60–85)
Number of lesions	
1	63 (72.4)
2	14 (16.1)
≥3	10 (11.5)
Size (mm), median (mm)	35.4 (18.6–54)
Midline affectation	48 (51.7)
FIGO stage (2009)	
IA	8 (9.2)
IB	27 (31.0)
II	12 (13.8)
IIIA	11 (12.6)
IIIB	17 (19.5)
IIIC	6 (6.9)
IVA	2 (2.3)
IVB	2 (2.3)
Vascular invasion	
Yes	10 (10.3)
No/unknown	86 (89.7)
Depth of stromal invasion (mm), median (range)	7.7 (1.1–14.3)
Histopathological margin (mm), median (range)	16.8 (6.6–27.3)
Nuclear grade	
G1	42 (54.5)
G2	24 (28.6)
G3	13 (16.9)
Patients with nodal involvement	33 (37.9)
Positive homolateral nodes	21 (52.6)
Positive contralateral nodes	2 (5.3)

malignant sweat gland tumor.

Thirty one patients (35.6%) had previous vulvar pathology and 2 patients (2.3%) presented previous cervical disease (one cervical carcinoma treated 40 years before without relapse, and one HG-SIL). The lesions had an average size of 35.4 ± 18.6 mm in diameter, among them 51.7% affected the midline. Inguinal exploration was positive in 41.4% of patients. When we compared the rate of inguinal positivity to involvement of midline, we observed that inguinal positivity was significantly higher in patients with midline affectation (62.2% vs. 19%, respectively; $p < 0.001$). However, we did not find significant differences between the relapse rate when midline was affected compared to when it was free of tumor (42.9% vs. 48.5%, respectively; $p = 0.64$). Regarding surgical procedures, radical vulvectomy was carried out in 58.6% of patients,

simple vulvectomy in 9.2%, hemivulvectomy in 2.3% and local wide excision in 29.9%.

SN biopsy was carried out in 19 patients (21.8%), 21.1% of them were positive and all ipsilateral to the lesion. Inguinal lymphadenectomy was performed in 55 patients (63.2%), 7 of them (12.7%) unilaterally and 47 (87.3%) bilaterally. The great majority of lymphadenectomies were performed with separate incisions 49 (89.1%). On the one hand, 17 cases included complete removal of deep inguinal nodes (6 by single incision and 11 by separate ones). Among these patients, there were 6 dehiscence of the suture (35%) and 2 surgical wound infections (11%). Among patients with deep lymphadenectomy 9 (52%) relapsed, 8 in the vulva and one at inguinal level. On the other hand, 34 superficial lymphadenectomy were performed, all with separate incisions. Fifteen patients (44.1%) experienced a suture dehiscence and 5 patients (14.7%) wound infections. There were 23 recurrences in this group (57.5%), 16 in the vulva and 4 of them were inguinal relapses. There were no significant differences between the two kind of inguinal lymphadenectomies in terms of relapses ($p = 0.31$), location of the recurrence ($p = 0.26$), dehiscences ($p = 0.55$) or wound infections ($p = 0.77$). Among the 5 inguinal relapses, 2 of them were contralateral recurrences after unilateral inguinal lymphadenectomies (one of them included inguinal radiation therapy). Among the other three patients, 2 underwent bilateral lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy, but the last one did not undergo lymph node dissection or radiation therapy.

Adjuvant radiotherapy was administered in 35 patients (40.2%; all with positive inguinal nodes) with a dose of 50.4 Gy. Radiation therapy was focused on pelvic, inguinal and vulvar areas in 34 patients (97.1%) and only one exclusively in the surgical site for comorbidity. Just adjuvant cisplatin-based chemotherapy was administered in 3 patients (3.4%).

Thirty six patients (41.4%) experienced postoperative complications. The mean time from surgery to the adverse event was 11.2 ± 7.2 days. Among all complications, 31 (86.1%) were during the first 30 postoperative days. The most common complication was surgical wound dehiscence that was observed in 22 patients (61.1%) and its association to inguinal wound infection than occurred in 9 additional cases (25%). The pathological mean tumor size was 35.1 ± 22.8 mm, with a mean stromal invasion of 7.7 ± 6.6 mm. The mean distance from the free margin in the surgical specimen was 16.8 ± 10.5 mm. Only 10.3% of cases presented positive lymphovascular space invasion. Nuclear grade differentiation was G1 in 54.5%, G2 in 28.6% and G3 in 16.9%. Mean follow-up of patients was 32.3 ± 30.7 months after surgery, with 25% of patients followed longer than 5 years. Fifty-six patients (64.4%) at the

last contact remained free of disease, 16 (18.4%) were alive with disease and 15 patients (17.2%) died. Two patients died of other disease and 13 due to their vulvar cancer.

Among all patients, we observed 31 local recurrences (35.6%) and 7 distant metastases (8%). The median time from surgery until the appearance of the first local recurrence was 10 months (range, 1 to 114 months) and until the appearance of distant metastases 5 months (range, 1 to 114 months). Among all local recurrences, 8 (25.8%) were inguinal relapses and the rest in the surgical site. Distant metastases distributed as follows: 2 in the lung, 2 in femoral vessels, 2 pelvic, and 1 in para-aortic nodes. Among the 31 local recurrences, 19 (61.3%) were treated with surgical excision, 8 (25.8%) with radiotherapy, and 4 (12.9%) with chemotherapy. Regarding the management of the 7 distant metastases, only one was amenable to surgery with posterior radiation therapy and chemotherapy, and the rest were treated with palliative radio- or chemotherapy.

When exploring the characteristics of the lesions related to recurrence status, we found significant in the average size. The group of patients who did not relapse had a mean size of 28.9 ± 12.1 mm vs. 37.6 ± 21.3 mm of those who did ($p=0.05$). The number of lesions did not influence the rate of recurrence, we found a mean number of lesions similar in both groups: 1.2 ± 0.5 lesions in non-recurrence group compared to 1.5 ± 0.9 lesions in the recurrence group ($p=0.15$). No significant differences were found in the rate of local recurrence in patients with single lesion versus multiple lesions (42% vs. 55.6%, respectively; $p=0.32$), but it seemed to be higher in the group of multiple lesions.

Patients who underwent radical vulvectomy presented higher relapse rate than those who underwent simple vulvectomy (55% vs. 33.3%, respectively; $p=0.27$). In fact, there were significant differences regarding the type of treatment according to FIGO (International Federation of Gynecology

and Obstetrics) staging [13]. Among patients who underwent simple vulvectomy, 75% were early stage (FIGO I-II), while those who underwent radical vulvectomy only the 47.1% were early stage ($p<0.001$). Patients with unilateral lymphadenectomy recurred locally in the 85.7% vs. those with bilateral 47.2% ($p=0.062$). We did not find significant differences in the rate of nodal positivity according to the laterality, unilateral inguinal lymphadenectomy presented 50% of positive lymph nodes compared to 62.5% in bilateral lymphadenectomy ($p=0.55$). If we analyze the recurrence rate according to nodal positivity, we did not find significant differences (60% recurrence if positive vs. 37.5% if negative; $p=0.12$). Despite finding no significant differences ($p=0.18$), patients with tumors larger than 30 mm have a 16.6% of increase in local recurrence. Moreover, local recurrence related to stromal invasion increases at the cut-off >4 mm. We observed a relapse rate of 52.9% compared to 37.5% when stromal invasion was ≤ 4 mm ($p=0.2$). Patients with free margins of 8 mm or less relapsed 52.6% vs. 43.5% with more than 8 mm ($p=0.5$). However, at

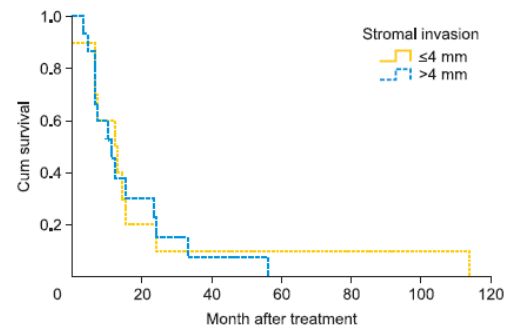


Fig. 2. Local recurrence depending on stromal invasion.

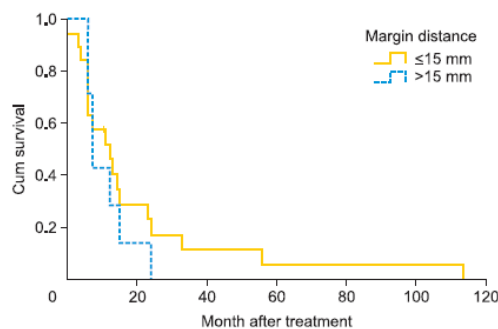


Fig. 1. Local recurrence depending on tumor-free pathologic margin.

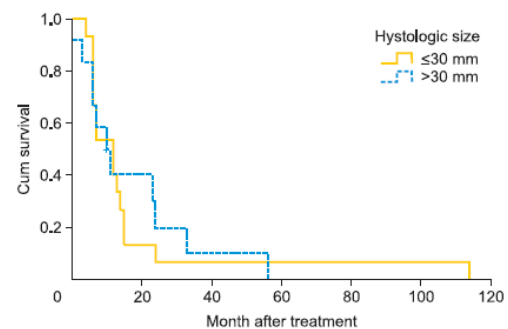


Fig. 3. Local recurrence depending on tumoral size.

Table 2. Relapse rates according to the different prognostic factors studied

Prognostic factors	Relapse rate (%)	p-value
Age (yr)		0.32
≤81	34.8	
>81	38.1	
Past medical history		
Smoking habit	0	0.41
Postmenopausal status	37.3	0.27
Cardiovascular disease	37.9	0.35
Immunodeficiency	47.6	0.37
Previous cervical pathology	37.5	0.25
Number of lesions		0.32
Single	42	
Multiple	55.6	
Size (mm)		0.18
≤30	39	
>30	55.6	
Midline affectation		0.64
Yes	42.9	
No	48.5	
Clinical inguinal positivity		0.98
Yes	45.8	
No	45.5	
FIGO stage (2009)		0.11
I-II	45.1	
III-IV	54.9	
Surgery		0.27
Wide excision	33.3	
Simple vulvectomy	33.3	
Radical vulvectomy	55	
Lymphadenectomy		
Performed	53.5	0.086
Not performed	32	
Unilateral	85.7	0.062
Bilateral	47.2	
Nodal status		0.12
Positive	60	
Negative	37.5	
Depth of stromal invasion (mm)		0.2
≤4	37.5	
>4	52.9	
Free margin (mm)		
≤8	52.6	0.5
>8	43.5	
≤15	55.6	0.09
>15	34.5	
Vascular invasion		0.086
Yes	100	
No/unknown	45	
Nuclear grade		0.22
G1	44.4	
G2	66.7	
G3	33.3	
Histological type		0.24
Squamous	46.2	
Glandular	100	
Skin appendage	0	
Radiation therapy		0.038
Yes	61.5	
No	35.7	

cutoff of 15 mm, the local recurrence rate was 55.6% vs. 34.5% ($p=0.09$). The Kaplan-Meier curves on local relapse didn't showed statistical significance with the Mantel-Cox test (Figs. 1-3). Moreover, we observed significant higher recurrence rate among patients who did receive radiation therapy (61.5% vs. 35.7%, respectively; $p=0.038$).

All studied prognostic factors have been summarized in Table 2.

DISCUSSION

To our knowledge, there are few articles in the literature that have examined the patterns of recurrence derived from longer series of vulvar carcinoma than ours [14,15]. Current literature [9-17] sets that tumor size, the greater stromal invasion and the lower free margin of resection are considered prognostic factors of recurrence. However, it is not clearly defined the limits to consider each patient on high risk for recurrence.

In our data, we observed a significant 8.9 mm larger mean size in patients who relapsed. Moreover, patients with tumors larger than 30 mm have a 16.6% of increase in recurrence rate. Chan et al. [9] considered high risk patients at a tumor size >50 mm, with a 5-year survival of 88.5% for patients with tumors ≤50 mm and 59.2% for tumor size >50 mm. The Spanish Society of Obstetrics and Gynecologist (SEGO) considers 40 mm the limit between tumors with high and low risk [18], and Maggino sets the cut-off at 20 mm, finding a relative risk of 1.2 ($p=0.001$) for relapse [15]. We consider 30 mm would be a reasonable limit between high and low risk, additionally, with the implementation of wide excision in most of the vulvar cancer, we try to leave a 2 cm macroscopic limit, so in the present situation if we consider the pathological limit greater than 30 mm, they would be all included among high risk artificially. Regarding stromal invasion, we know that over 4 mm local recurrence rate increases from 52.9% until 37.5%. Although in our study, the differences were not significant, we think it could be an additional risk factor for recurrence. The FIGO staging system [13] sets the cutoff point to increase the stage from IA to IB in 1 mm, and Maggino et al. [15] considered better cutoff at 3 mm, with a relative risk of 1.5 ($p=0.03$). In the same line, Chan [9] observed a 5-year survival of 92.2% when the invasion was less than 4 mm and 73.2% when higher. In our opinion, and according to Chan [9] data, stromal invasion over 4 mm could increase the risk of recurrence. Previous reports that have evaluated the role of surgical free margins in vulvar cancer have shown contradictory results, although the most recommended macroscopic free distance in literature is 2-3 cm [7,9,16,17]. However, data from pathologic reports

published by Heaps et al. [10], seemed to indicate that a tumor-free margin >10 mm could be safe in terms of recurrence rate. Chan et al. [9] analyzed 90 vulvar cancers with no local recurrences in the group of patients with a histological free margin >8 mm, whereas a 23% was observed if lower margin. De Hullu et al. [11] focused on relapses at the level of the inguinal skin bridge and reported a mild increase after less radical procedures compared with radical vulvectomy en bloc with lymphadenectomy in women with T1 and T2 lesions. Furthermore, these authors observed that a surgical macroscopic margin of 10 mm corresponded to a histological margin under 8 mm in 50% of cases increasing the rate of local recurrence, same as results reported by Palaia et al. [16] who correlated the macroscopic margin of 10 mm to microscopic of 8 mm. Because of that, it is recommended to obtain a macroscopic surgical margin greater than 2 cm [11] to minimize the chance of obtaining a pathologic margin under 10–15 mm. In contrast, Routzier et al. [19] did not find the margins of resection a significant risk factor for local recurrences as well as Groenen et al. [17] with a cut-off at 8 mm. Tantipalakorn et al. [20] described also same recurrence rates and OS related to free margins groups. In our study, we did not find significant differences at 8 mm. However, when we rise the limit up to 15 mm, closer to macroscopic intended margin, we observed that the local recurrence rate decreased 21.1% ($p=0.09$). Our results could be explained by the fact that local recurrences do not depend only on the free margins, but also on multiple associated factors like tumor size, lymph node affection and stromal invasion. These results could be also explained by an inadequate or different review method of free margins in the specimens, although we consider it an unlikely possibility. Due to the evidence collected, we consider reasonable to try to achieve a macroscopic margin during surgery at least of 20 mm, to approximate as much as possible to a microscopic free margin of 15 mm, which we consider an accurate cut-off to avoid local recurrences.

We observed that patients with unilateral lymphadenectomy recurred locally almost double than those with bilateral lymphadenectomy. This finding could be explained because among those 6 patients with unilateral lymphadenectomy that relapsed (85.7%), we found 3 of them treated with wide excision and positive sentinel lymph node that could affect to the rate of contralateral recurrence. And also we observed 2 cases with tumoral size over 3 cms. which could also affect to the higher rate of contralateral inguinal spread. Our findings agree with previous data reported where no correlation was observed between lymph node metastasis and localization of recurrent disease mostly in vulvar region [21].

Regarding the higher recurrence rate among radiated patient,

we could explain it because that group of patients presented 85.8% of advanced FIGO stage, compared to a 15.8% among the patients who did not received radiation therapy; this fact, influenced dramatically on the relapse rate. Moreover, our data showed 54.9% of relapse rate among FIGO III–IV stages compared to 45.1% of early stages.

In conclusion tumoral size, pathologic margin distance and stromal invasion seem to be the most important predictors of local vulvar recurrence. We consider the cut-off of 35 mm of tumoral size, 15 mm tumor-free pathological margin and stromal invasion >4 mm, high risk predictors of local recurrence rate.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Hacker NF. Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005. p. 585–602.
2. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the vulva: FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S7–27.
3. Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:39–43.
4. Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:609–33.
5. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997–1004.
6. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279–83.
7. de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:38–58.
8. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecke F, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3811–8.
9. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors

- in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007;104:636-41.
10. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:309-14.
 11. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-8.
 12. World Health Organization classification of tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
 13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
 14. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:340-51.
 15. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000;89:116-22.
 16. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114:120-3.
 17. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:869-73.
 18. Spanish Society of Obstetrics and Gynecologist. Squamous cell invasive vulvar cancer. *Oncological Guidelines*. Madrid: SEGO; 2010.
 19. Rouzier R, Morice P, Hale-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, et al. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001;81:414-9.
 20. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, Gebisi V, Hacker NF. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113:895-901.
 21. Woelber L, Mahner S, Voelker K, Eulenburg CZ, Giesekeing F, Choschzick M, et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009;29:545-52.